Aus der Chirurgischen Abteilung
der Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord
(Chefarzt Prof. Dr. med. H. Hirsch)

Untersuchungen zur Empyemprophylaxe der leeren Pleurahöhle nach Pneumonektomie mit dem depotwirksamen Gentamycin-PMMA-Präparat

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Erich Güntert

aus Duisburg

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0038

Aus der Chirurgischen Abteilung
der Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord
(Chefarzt Prof. Dr. med. H. Hirsch)

Untersuchungen zur Empyemprophylaxe der leeren Pleurahöhle nach Pneumonektomie mit dem depot-wirksamen Gentamycin-PMMA-Präparat

Inaugural - Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Erich Güntert

aus Duisburg

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. med. H. Hirsch

Korreferent
gez. Prof. Dr. med.H. Schulte

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof. Dr. med. H. H. Hirsch

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung - Das Pleuraempyem	6
1.1	Definition	6
1.2	Formen	6
1.3	Häufigkeit	7
1.4	Pathogenese	7
1.5	Erreger	9
1.6	Symptome	1o
1.7	Diagnostik	11
1.8	Auswirkungen	11
1.9	Therapie	13
2	Das Empyem der leeren Pleurahöhle	16
2.1	Definition	16
2.2	Häufigkeit	16
2.3	Pathogenese	16
2.4	Erreger	17
2.5	Therapie	17
3	Prophylaxe des Pleuraempyems nach Pneumonektomie	19
3.1	Ausgangssituation	19
3.2	Problemstellung der vorgelegten Untersuchung	21
3.3	Auswahl der Patienten	21
3.4	Statistische Auswertungsverfahren	22
3.5	Methode der Beobachtung	22

		Seite
4	Methodik des Untersuchungsverlaufs	22
4.1	Patienten-Items	22
4.2	Operationstechnik	23
4.3	Lokalisation der Gentamycin-PMMA-Ketten	23
4.4	Durchführung der Untersuchung	27
4.5	Methodik der Gentamycin-Konzentrations-bestimmung	28
5	Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen	3o
5.1	Bei Implantation von einer Kette	3o
5.1.1	Im Pleuraexsudat	3o
5.1.2	Im Serum	3o
5.1.3	Im Urin	3o
5.2	Bei Implantation von 5 Ketten	33
5.2.1	Im Pleuraexsudat	33
5.2.2	Im Serum	33
5.2.3	Im Urin	33
5.3	Statistische Auswertung	4o
6	Klinische Ergebnisse	4o
6.1	Histologischer Befund	42
7	Diskussion	47
7.1	Notwendigkeit der Pleuraempyemprophylaxe nach Pneumonektomie	47
7.2	Systemische Antibiotikaanwendung	47
7.3	Lokale Antibiotikaanwendung	47
7.3.1	Anwendung von Gentamycin-PMMA-Ketten	48

Seite

7.3.2	Wirkungsweise des Gentamycins	49
7.3.3	Nebenwirkungen des Gentamycins	51
7.3.4	Beschreibung der Gentamycin-PMMA-Ketten	52
7.4	Kontrolle der Pleuraempyemorphylaxe	52
7.5	Histologische Veränderungen	53
7.6	Ergebnisse des Agar-Diffusionstestes	54
7.7	Ergebnisse des t-Testes	55
7.8	Verhalten der PMMA-Ketten als Gentamycin-Depotpräparat	55
7.8.1	Elutionsvolumina	56
7.8.2	Dynamik der Gentamycin-Ausscheidung	57
7.9	Auswertung der Konzentrationsspiegel im Pleuraexsudat	57
7.1o	Einschränkung der Depot-Wirksamkeit beim Spätempyem	58
7.11	Weiterreichende Anforderungen an die Gentamycin-PMMA-Ketten	59
8	Schlußfolgerung	59
8.1	Präferenz der lokalen Anwendung	6o
9	Zusammenfassung	62
	Literaturverzeichnis	63

1. Einleitung

1.1 Definition

Das Empyem - so die Terminologie - ist eine Eiteransammlung in einer präformierten Höhle. Pleuraempyem wird die Ansammlung von Eiter in der Pleurahöhle genannt.

1.2 Formen

Pathologisch-anatomisch unterscheidet man das Totalempyem mit völligem Kollaps der einen Lunge von Teilempyemen oder abgesackten Empyemen. Letztere liegen meist dorsal-lateral abgesackt der Brustwand an oder erstrecken sich bis in den Sinus phrenicocostalis. Zwei seltenere Empyeme sind

a) das interlobäre, d. h. zwischen zwei Lungenlappen abgekapselt liegende, kaum die Thoraxwand berührende Empyem und

b) das diaphragmatische oder basale Empyem, das, ohne den Sinus phrenicocostalis zu erreichen, auf dem Zwerchfell liegt (GARRÉ).

Als eine weitere Sonderform des Pleuraempyems kann man die Infektion der leeren Pleurahöhle nach der Pneumonektomie betrachten. Es fehlt die Lunge und damit auch die viszerale Pleura. Die Höhle wird nach medial vom Mediastinum begrenzt. Das Volumen kann bis zu 4.000 ml betragen.

Unterschieden werden muß schließlich das frische Pleuraempyem innerhalb der ersten Tage nach einer Infektion. Der Eiter mag wohl eingefangen sein zwischen Verklebungen der Pleurablätter. Noch fehlt aber eine fibrinös, bindegewebige Kapselbildung, die Schwarte. Schon bald im Laufe der zweiten Woche kann die Abkapselung des Pleuraempyems beginnen, womit es in sein chronisches Stadium übergeht.

Das chronische Pleuraempyem kann aufgrund seiner Schwartenkapsel häufig ohne äußere Hilfe nicht ausheilen. Die Schwarte

verhindert die Wiederausdehnung der Lunge und läßt auch nach Entleerung des eitrigen Inhalts die Empyemresthöhle bestehen.

Es muß noch erwähnt werden, daß die Pleuraempyeme meist einseitig auftreten.

1.3 Häufigkeit

Für die Häufigkeit eines Pleuraempyems unter hospitalisierten Patienten werden Zahlen zwischen o,3 ‰ (GEHA) und 2,8 ‰ (YEH) angegeben. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 5. und 7. Decenium. Männer erkranken häufiger an einem Pleuraempyem. Das Verhältnis wird mit 2,5 : 1 von GEHA und mit 5 : 1 von STRECKEISEN angegeben. Bei Lungenerkrankungen kommt das Pleuraempyem in 53 % (KESSLER) vor.

1.4 Pathogenese

In der Pathogenese stehen

1. fortgeleitete bronchopulmonale Infektionen als Hauptursache des Empyems im Vordergrund. Die wichtigsten Krankheitszustände sind:

   a) die Pleuropneumonie mit dem meta- oder postpneumonischen Empyem

   b) der Lungenabszeß

   c) Bronchiektasen

   d) ein eingeschmolzener, infizierter Tumor

   e) der septische oder superinfizierte Infarkt

   f) die Tuberkulose

2. An zweiter Stelle, aber schon wesentlich seltener, können extrapleurale Prozesse ein Pleuraempyem verursachen.

a) Subdiaphragmale Entzündungen wie eine eitrige Peritonitis oder ein subphrenischer Abszeß als Folge einer Magen-, Dünndarm- oder Dickdarmperforation oder einer sequestrierenden Pankreatitis. Bei 2 bis 6 % aller Pleuraempyeme wird als Ursache eine das Zwerchfell durchwandernde Infektion angenommen (GEHA, KEMPF).

b) Dasselbe gilt sinngemäß für fortgeleitete mediastinale Eiterungen, z. B. bei der Ösophagusperforation, der entzündlichen Erkrankung der Lymphknoten oder des Ductus thoracicus (ROTHE).

c) Eine seltene Ursache sind Entzündungsprozesse der knöchernen oder weichen Brustwand, beispielsweise bei der Rippenosteomyelitis oder der abszedierenden Mastitis.

3. Ein Pleuraempyem kann metastatisch-hämatogen bei der Sepsis entstehen.

4. Posttraumatische Pleuryempyeme sind nicht allzu selten und durch die Zunahme der schweren Verkehrsunfälle mit Thoraxverletzungen sogar im Anstieg begriffen. Lungenparenchymverletzungen und Rippenfrakturen mit Pneumo-Hämatothorax oder auch einmal ein Bronchusabriß spielen für den Infektionsmodus die größere Rolle. Die Infektion durch eine traumatisch bedingte Thoraxeröffnung ist selten Ursache eines Empyems. Die Häufigkeit der traumatisch bedingten Pleuraempyeme wird mit 6 % aller Pleuraempyeme angegeben (LAU).

5. Nicht so selten sind iatrogen bedingte Pleuraempyeme. Man kann zunächst unterscheiden:

a) die durch diagnostische Maßnahmen entstandenen, wie z. B. nach Pleurapunktionen, Thorakoskopie, endoskopische Ösophagus- oder Tracheaperforationen.

Entweder durch die Punktion selbst oder durch die Eröffnung eines Hohlorgans werden die Keime in die Pleurahöhle gebracht.

b) Nach thoraxchirurgischen Eingriffen gehört das Pleuraempyem zu den typischen Komplikationen. Bei den lungenverkleinernden Eingriffen wegen eines Bronchialkarzinoms muß mit einem Empyem zwischen 5,2 % (ENGEL) und 12,5 % (KESSLER) gerechnet werden. Bei der Lungenresektion wie bei operativen Eingriffen am Ösophagus läßt sich nicht völlig aseptisch arbeiten. Beim Absetzen eines Bronchus oder bei der Resektion des Ösophagus werden keimbesiedelte Schleimhautflächen frei. Theoretisch können natürlich Wundinfektionen ohne sofort feststellbare Ursache bei allen intrathorakalen Eingriffen auftreten, auch bei denen, die an und für sich aseptisch verlaufen, wie z. B. am Herzen, an den großen Gefäßen.

6. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß in etwa 3 % der Fälle die Empyemursache ungeklärt bleibt, weil für einen erkennbaren Zusammenhang in Frage kommende Entzündungsprozesse fehlen. So wird schließlich auch der hämatogene Infektionsmodus diskutiert.

1.5 Erreger des Empyems

Im Eiter der Pleuraempyeme finden sich, nach der Häufigkeit geordnet, folgende Erreger:

1. Staphylococcus aureus
2. Streptokokken
3. Pseudomonas aeruginosa
4. Proteus
5. Pneumokokken
6. Pneumobazillen
7. E. coli

(GEHA, YEH, BECKER, KONRAD, STRECKEISEN, BESZNYAK).

Bei etwa 45 % aller Pleuraempyeme findet sich eine Monoinfektion. In erster Linie handelt es sich dann um Infektionen der Pleurahöhle nach dem unter 1. a) oder f) aufgeführten pathogenetischen Modus. Im Zusammenhang mit einer Pneumonie tritt eine Durchwanderungsinfektion auf. Abszeßbildung oder die Entwicklung einer Bronchuspleurafistel führt dann zu Mischinfektionen. Ein Wechsel der Erreger ist wiederholt nachgewiesen worden. Dabei zeigt sich, daß - abgesehen von den Streptokokken - andere Erreger wie Pneumokokken, Hämophilus influencae oder auch Tuberkelbazillen ganz zurückgedrängt werden. An ihre Stelle treten der fast allgegenwärtige Staphylococcus aureus und in gleichem Maße der Pseudomonas aeruginosa (KESSLER). Neben den oben angegebenen Erregern sind, wenn auch in geringerem Maße, Enterokokken, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes und Pilze nachweisbar.

Bei 25 % liegt eine Polyinfektion vor (YEH, LAU).

Bei ca. 3o % liegt im Untersuchungsergebnis des Pleurapunktats ein negativer Befund vor. Ein Grund dafür ist in der verbreiteten Gewohnheit zu suchen, jeden Fieberzustand zunächst antibiotisch zu behandeln. Außerdem können Teile des Brusthöhleninhalts bei gekammertem Erguß einige Zeit steril bleiben (VOSSSCHULTE). Ein weiterer Grund für das negative Ergebnis ist wohl die Instillation von Antibiotika bei der ersten Punktionsbehandlung.

1.6 Symptome

Bei den klinischen Erscheinungen des Pleuraempyems stehen der Pleuraschmerz, hohe, intermittierende Temperaturen sowie eine Leukozytose im Vordergrund. Perkutorisch ist eine massive Dämpfung feststellbar. Weiterhin findet sich eine Abschwächung bzw. völlige Aufhebung des Atemgeräusches und des Stimmfremitus. Röntgenologisch kann sich eine intensive Verschattung zeigen. Sehr selten bricht das Empyem spontan nach außen durch, wobei sich dieser Vorgang durch eine entzündlich ödematöse Schwellung des Zwischenrippenraumes ankündigt (Empyema necessitatis). Chronische Empyeme, vor-

nehmlich bei Älteren, können auch völlig stumm verlaufen (STURM, HORNBOSTEL).

1.7 Diagnostik

Die durch die Punktion des Pleuraraumes gewonnene Flüssigkeit läßt schon äußerlich durch Farbe, Viskosität und Geruch auf ein Empyem schließen. Hinzu kommen der Nachweis von Eiweiß, Leukocyten und Mastzellen. Mikrobiologisch werden Gram- und andere Färbungen angewandt. Die Kulturen sollten auf Tbc, Anaerobier und Pilze untersucht werden (TRENDELENBURG).

1.8 Auswirkungen des Empyems

Die Folgen des Empyems ergeben sich aus den Bemühungen des Organismus, den eitrigen Prozeß einzugrenzen und abzukapseln. Um dieses Ziel zu erreichen, werden die zentimeterdicken Bindegewebsschichten, die sogenannten Schwarten, gebildet, die auf der parietalen Seite die Brustwand und auf der viszeralen Seite die Lunge fesseln. Die Zwischenrippenräume schrumpfen, die Rippen nähern sich, die Brustwirbelsäule wird deformiert. Auf der Lungenseite entstehen Atelektasen. Teilweise sind die Interlobärsepten und auch periphere Lungenpartien in die entzündlichen Veränderungen einbezogen. Schließlich kann es im Zuge der Schrumpfung auch sekundär zu Veränderungen am Bronchus kommen.

Die wichtigste Spätfolge beim chronischen Pleuraempyem ist die Ventilationsstörung. Latero-basal und basal gelegene Pleuraschwarten haben die stärksten Funktionsausfälle zur Folge, da das Zwerchfell bei einem beweglichen Thorax des Jugendlichen immerhin 7o %, bei einem weitgehend starren Thorax im Alter fast 1oo % der ventilatorischen Leistung erbringt. Restriktive Ventilationsstörungen stehen in der Regel im Vordergrund. Aber durch die Störung der Atemmechanik entwickeln sich sekundär obstruktive Veränderungen. So kann auch nach Jahren ein chronisches Pleuraempyem schließlich zur respiratorischen Arbeits- oder sogar Ruheinsuffizienz führen.

Mit den Ventilationsstörungen unmittelbar verbunden sind die Zirkulationsstörungen im kleinen Kreislauf. Das Strombett im Pulmonaliskreislauf wird durch die Fesselung der Lunge eingeengt. Die weitere Verminderung der Zirkulation im Kapillarbereich wird durch die hinzutretende Minderbelüftung begründet. Bei nichtvorhandener Kompensationsfähigkeit kommt es zum Belastungs- und schließlich zum Ruhehochdruck im kleinen Kreislauf (WINDHEIM).

Auch nach 2o und 3o Jahren kann ein jahrelang abgekapseltes Empyem wieder einen Druckanstieg zeigen und in die Nachbarorgane, d. h. in die Lunge oder in die Brustwand, einbrechen. Der Durchbruch nach außen als bereits oben erwähntes sog. Empyema necessitatis ist immer auf eine tuberkulöse Infektion verdächtig.

Für die Sterblichkeit beim Pleuraempyem finden sich Zahlenangaben bei EMERSON und bei von WINDHEIM. EMERSON beziffert die Gesamtletalität mit 25 %, von WINDHEIM mit 15 %. Von Bedeutung ist, daß die Sterblichkeit für die verschiedenen Formen der Pleuraempyeme ganz unterschiedlich ist. Das Risiko steigt beim postop. Empyem und besonders beim Bronchialkarzinom. KONRAD beziffert für das Bronchialkarzinom die Sterblichkeit eines Empyems ohne Bronchusstumpfinsuffizienz mit 2o bis 3o %. Besteht dagegen eine Bronchusfistel, werden von ihm sogar 7o bis 95 % angegeben. Nach SCHULTE und JÜNEMANN steigt das Risiko erheblich, wenn mehrere Eingriffe zur Behandlung eines Pleuraempyems erforderlich werden. So überlebten nach ihrer Statistik nur 5o % aller Patienten, bei denen ein operativer Zweiteingriff notwendig war.

Die meisten Kranken sterben an den Sekundärfolgen der chronischen Intoxikation mit Schädigung der parenchymatösen Organe (SCHNETZER) bis hin zur amyloiden Degeneration an Leber und Nieren (GARRÉ).

1.9 Therapie

In der Therapie des Pleuraempyems hat der alte chirurgische Lehrsatz unverändert Gültigkeit: Ubi pus ibi evacua.

Die erste Maßnahme ist daher die Entleerung des Empyems. Das geschieht durch Punktion. Aus dem Punktat wird der Erreger gewonnen und das Antibiogramm erstellt. Die Empyembehandlung hat im weiteren folgende Ziele:

1. Beherrschung der Toxikose durch Entleerung und ggf. Spülung des Pleuraraumes.

2. Vernichtung der Erreger durch systemische und lokale antibiotische Behandlung.

3. Wiederanlagerung der Lunge an die Brustwand.

Der konservativen Therapie durch Punktion allein sind relativ enge Grenzen gesetzt: Es muß sich um ein frisches Empyem handeln. Sobald eine Eindickung des Eiters erfolgt ist oder Schwarten entstanden sind, werden Brustwand und Lunge unbeweglich. Auch nach Entleerung des Eiters bleibt eine Höhle zurück, die nicht zusammenfallen kann. Das Pleuraempyem ist chronisch geworden (LAU).

Gelingt die Entleerung durch Punktion nicht, so wird eine intrapleurale Saugdrainage eingelegt. Dies kann offen oder geschlossen geschehen. Bei relativ frischen Empyemen wird man der geschlossenen Empyemdrainage nach BÜLAU (1875) den Vorzug geben. Es ist ein Kurzeingriff in örtlicher Betäubung. Eine geeignete Drainage wird mit Hilfe eines Mandrins möglichst am tiefsten Punkt eingebracht und, nachdem der Eiter abgelassen worden ist, wird fortlaufend gesaugt.

Der Vorteil der geschlossenen Empyemdrainage liegt im Kurzeingriff in örtlicher Betäubung, in der Eiterentleerung bei einheitlicher Höhle, in der Wiederausdehnung der Lunge bei frischen Empyemen (KESSLER).

So läßt sich - theoretisch - jede Lunge zur Ausdehnung bringen, sofern sich nicht auf der viszeralen Pleura schon eine Schwarte gebildet hat.

In anderen Fällen empfiehlt sich, die Drainage offen anzulegen (ROSER). Es wird eine kleine Thorakotomie mit segmentförmiger Rippenresektion durchgeführt. Dabei können mehrkammerige Empyemhöhlen zu einer einheitlichen Höhle vereinigt werden. Angefallene Fibrinmassen werden entfernt, die Pleuradrainage kann an den Punkt der Wahl gelegt werden (HUZLY).

Bei einem Pleuraempyem besteht eine charakteristische Dynamik. Liegt eine Flüssigkeitsansammlung in der Pleura vor, so wird diese, sofern sie nicht entleert wird, durch die Deckzellen der Pleura innerhalb kurzer Zeit resorbiert. Gelingt dies nicht, das ist bei einem Empyem in der Regel der Fall, geht der akut entzündliche Zustand in einen chronisch-proliferierenden über. Dabei ändert sich der Aufbau der parietalen Pleura durch bindegewebige Einsprossung in die Fascia endothoracica. Das epipleurale Binde- und Fettgewebe bildet zusammen mit der Pleuragrundmembran eine hyaline Schwarte. Bei der viszeralen Pleura kommt es durch die proliferierende Entzündung zu einem Einsprossen von Kapillaren und Fibroblasten. Die Deckzellen werden dabei häufig zerstört. Das Granulationsgewebe wächst in die Ergußmasse vor. Kommt es dabei zu einer Verbindung der parietalen und viszeralen Schicht, so wachsen beide Pleurablätter zu einer gemeinsamen Schwarte (VIERECK).

Häufig ist jedoch ein eitriger Resterguß zwischen den Pleurablättern nachweisbar. Die Eiterableitung genügt nicht mehr, weil die Pleurablätter nicht mehr aufeinanderfallen können. Es bleibt die Empyemresthöhle.

Wenn eine Höhle trotz Saugdrainage keine Verkleinerungstendenz mehr zeigt, so gibt es zwei Möglichkeiten zur operativen Behandlung:

1. das Heranbringen der Lunge an die Brustwand durch Entfernen der Resthöhle mitsamt der entstandenen parietalen und viszeralen Schwarte, die Decortikation,

2. das Heranbringen der Brustwand an die Lunge durch Rippenresektion und Mobilisation der Brustwand, die Thorakoplastik (LAU).

Anzustreben ist möglichst die Decortikation (DELORME, 1894), denn es sollte erreicht werden, die Lunge zur Ausdehnung zu bringen und den Thorax wieder beweglich zu machen. Nur auf diese Weise kann die empyembedingte Lungenfunktionsstörung gebessert werden. Häufig ist aber beträchtliches Lungenparenchym zugrunde gegangen. Es besteht eine Bronchuspleurafistel. Eine Resektion der befallenen Lungenabschnitte ist technisch oder biologisch nicht erreichbar. Für diese Patienten kommt die Thorakoplastik in Frage.

Schließlich ist eine Thorakoplastik bei Empyemresthöhle nach Resektion notwendig, da nur selten mit einer besseren Ausdehnung der Restlunge bei der Decortikation zu rechnen ist und dadurch Rezidive nicht zu vermeiden sind (VIERECK).

Eine weitere Methode zur Behandlung flacher, wandständiger Pleuraempyeme wird von VIERITZ empfohlen. Es handelt sich um die Anlage eines sog. Thorakostomas. Hierbei werden nach Ortung des Empyems 2 bis 4 Rippen subperiostal reseziert. Die parietale Schwartenwand wird in der beabsichtigten Größe excidiert. Dadurch werden die Voraussetzungen für eine schnellere Empyemhöhlenverkleinerung und günstigere Vorbedingungen für eine spätere Verschlußoperation geschaffen. Zum Abschluß werden die Hautschnittränder mit der Empyemschwarte vernäht. Tägliche Tamponaden, mit ausgetesteten Antibiotika oder bakteriziden Lösungen getränkt, führen zur Reinigung und Schrumpfung der Empyemhöhle.

Beim tuberkulösen Empyem sollte möglichst präoperativ keine Drainage wegen der Gefahr einer Mischinfektion vorgenommen werden. Dies gilt nicht bei einer Bronchuspleurafistel, denn unter diesen Umständen kann eine Mischinfektion angenommen

werden. Bei der Tuberkulose hat daher eine 3- bis 6-monatige konservative tuberkulostatische Therapie auch nach operativen Eingriffen zu erfolgen (VIERECK).

2. Das Empyem der leeren Pleurahöhle

2.1 Definition

Dieses ist als typische Komplikation bei der Pneumonektomie gefürchtet. Da für eine Ausheilung eines Pleuraempyems eine mobilisierbare Lunge eine wesentliche Voraussetzung ist, werden die Verhältnisse besonders ungünstig, wenn es zu einem Empyem der leeren Pleurahöhle nach Pneumonektomie gekommen ist. Der leere Hemithorax ist in seinem unphysiologischen Zustand nicht in der Lage, mit einer bakteriellen Kontamination spontan fertig zu werden (WINDHEIM).

2.2 Häufigkeit

Bei einer Sammelstatistik von UNGAR kam es bei 2.617 wegen eines Bronchialkarzinoms pneumonektomierten Patienten in 9,3 % der Fälle zu einem Empyem. Die Mortalität betrug hierbei 41 %.

2.3 Pathogenese

Bei der Lungenresektion ist die Keimbesiedelung der Pleurahöhle nie und durch keine Technik mit Sicherheit zu vermeiden, denn dieser Eingriff selbst ist an sich schon kein völlig keimfreier Eingriff.

Beim Bronchialkrebs finden sich immer minderbelüftete, infizierte Lungenpartien, und häufig ist der Tumor eingeschmolzen. Spätestens bei der Durchtrennung des Bronchus ist eine Infektionsgefährdung der Pleura gegeben, wenn nicht schon vorher Parenchymherde eröffnet wurden. Man kann auch bei Beachtung antiseptischer Prinzipien und einwandfreier Technik der Stumpfversorgung davon ausgehen, daß in der Nachbarschaft

des Bronchusstumpfes Keime vorhanden sind, die postop. in dem blutigen Exsudat der Pleurahöhle verteilt werden und so zum Empyem führen können.

Als spezielle Ursachen des Empyems der leeren Pleurahöhle werden u. a. zu langer Bronchusstumpf, falsches Nahtmaterial, keine oder ungenügende Stumpfdeckung, durch Punktion infiziertes Hämatom, Re-Operation wegen Blutung oder Nahtinsuffizienz, Eröffnung eines Abszesses bei der Pneumonektomie, Tumorverletzungen, Kommunikation mit einer infizierten Mediastinoskopiehöhle sowie ein reduzierter Allgemeinzustand angegeben (BECKER).

2.4 Erreger

Bei den Erregern liegt in den meisten Fällen eine Mischinfektion vor (CADALBERT).

2.5 Therapie

Ist eine Infektion der leeren Pleurahöhle eingetreten, so werden eine Reihe von Verfahren zur Sanierung angegeben. Die ersten Maßnahmen sind:

1. das schnelle Klarspülen der infizierten Thoraxhöhle,

2. die endgültige Sterilisation der Höhle durch gezielte lokale Anwendung von Antibiotika.

Für die Ausheilung eines Empyems sind aber auch folgende Faktoren wesentlich:

1. die lokalen Heilbedingungen und

2. die allgemeine Abwehrlage (WIDOW).

Durch die alleinige systemische Anwendung von Antibiotika gelingt die Heilung niemals. Bei einer Thoraxhöhlenspülung durch Punktion und lokale sowie systemische Anwendung von Antibiotika wird die Heilungsquote mit etwa 3o % (CADALBERT) angegeben.

Die geschlossene Thoraxhöhlendrainage (Bülau) bringt keine besseren Ergebnisse. Die Ansichten über den Erfolg der konservativen Therapie des nach Pneumonektomie entstandenen Pleuraempyems mit Spüldrainage und Antibiotikaapplikation divergieren (WIDOW, BESZNYAK, KONRAD).

Ist das Pleuraempyem durch einen offenen Bronchusstumpf bedingt, so punktiert TATANOV mehrmals täglich die Pleurahöhle und instilliert Antibiotika. In den offenen Brunchusstumpf werden ebenfalls mehrmals täglich durch einen Trachealkatheter lokal Antibiotika eingebracht. An eine Ausheilung ist aber nicht zu denken.

ADLER legt ein Thorakostoma für ein bis zwei Tage an und spült die infizierte Pleurahöhle mit o,5%iger Dakin'scher Lösung. Darauf wird das Thoraxfenster wieder verschlossen. Durch eine Drainage wird die Pleurahöhle mit 3oo bis 1ooo ml einer o,25%igen Neomycin-Lösung in Kochsalz aufgefüllt und das Drain entfernt.

STAFFORD spült die infizierte Pleurahöhle ebenfalls mit o,5%iger Dakin'scher Lösung. Zusätzlich wird noch Bazithracin verabreicht.

In beiden genannten Methoden liegen die Erfolgsaussichten der endgültigen Sanierung auch bei etwa 25 bis 3o %.

Als eine weitere Möglichkeit der Behandlung des Pleuraempyems nach Pneumonektomie beschreibt CLAGETT das Dauerthorakostoma. Hierbei wird meist die 7. Rippe auf etwa 5 bis 6 cm reseziert und die Pleura eröffnet. Die oberflächliche Faszie wird auf das Periost der resezierten Rippe heruntergenäht, so entsteht ein großes Fenster in der Thoraxwand. Es werden keine Drainagen eingelegt. Das offene Fenster soll eine bessere Drainage erlauben. Die Empyemhöhle wird täglich vom Patienten selbst mit einer antiseptischen Lösung wie Azochloramid gespült. Ist die Empyemhöhle sauber, so wird das Fenster nach etwa 6 bis 8 Wochen wieder verschlossen, nachdem zuvor die Höhle mit o,25%iger Neomycin-Lösung aufgefüllt wurde.

Die konsequente Therapie beim Empyem der leeren Pleurahöhle wäre die Beseitigung des infizierten Hohlraumes durch eine Thorakoplastik. Eine totale Thorakoplastik ist ein sehr grosser Eingriff, der bei den pneumonektomierten Patienten meist in mehreren Sitzungen durchgeführt werden muß. Trotzdem hat die Thorakoplastik bei diesen Patienten in etwa 35 bis 7o % einen letalen Ausgang (KONRAD, SCHULTE, SCHWEMMLE, SCHNETZER).

Die Ursache dieser hohen Letalität liegt wesentlich in der vorausgegangenen Pneumonektomie, aber auch in der Reduktion des Allgemeinzustandes beim Krebspatienten. Dazu kommt die Größe des Zweiteingriffs bei reduzierten kardio-vasculären und respiratorischen Reserven (BECKER).

Wenn die Thorakoplastik schließlich überlebt wird, leiden die Patienten an der Verstümmelung des Thoraxskelettes und den daraus erwachsenden funktionellen Folgen (ADLER, VOSS-SCHULTE).

Dieser Weg wird daher kaum noch in Betracht gezogen.

3. Prophylaxe

3.1 Ausgangssituation

Das Pleuraempyem ist seit der Einführung der systemisch verabreichten Antibiotika in den letzten 25 Jahren insgesamt seltener geworden. Es wurden auch immer wieder Versuche unternommen, durch lokale Antibiotika oder Sulfonamidapplikation in die Pleurahöhle bei der Pneumonektomie eine Empyemprophylaxe zu betreiben. Ein Empyem der Pleurahöhle konnte aber auch dadurch nicht mit Sicherheit vermieden werden.

Eine wirksame Infektionsprophylaxe kann nur durch ausreichende lokale Antibiotikaspiegel für einen längeren Zeitraum erreicht werden. Das gelingt aber nicht durch einmalige Dosen. Will man einen entsprechend hohen Antibiotikaspiegel im Pleuraexsudat

erreichen, so würde dies bedeuten, über einen längeren Zeitraum täglich mindestens zweimal die Pleurahöhle zu punktieren. Dieser Weg kann jedoch nicht beschritten werden, so daß sich daraus die Konsequenz ergibt, Präparate mit einer Depotwirksamkeit vor Verschluß der Thoraxwunde zu implantieren.

Methodisch bietet sich für diesen Zweck die Anwendung von Polymethylmethacrylat (PMMA)-Gentamycin an.

Im Anschluß an die Untersuchungen von CHARNLEY wird seit 196o das Polymethylmethacrylat (Palacos R, Simplex R, Texton R, CMW Bone-Cement R) in der orthopädischen Chirurgie und insbesondere bei der Arthroplastik als Zement zur Befestigung von Prothesen aus Metall oder Kunststoff im Knochen eingesetzt. Trotz Asepsis war die postop. Infektionsrate bei der Alloarthoplastik im Vergleich zu sonstigen aseptischen Knochenoperationen hoch. In der Literatur werden unterschiedliche Infektionsraten genannt. WILSON berichtet über 11 % Infektionen bei Totalendoprothesenoperationen des Hüftgelenks, PATTERSON über 8,1 %. BOITZY und ZIMMERMANN berichten über eine Infektionsrate von 3,9 %. BUCHHOLZ teilte 197o 3,o % tiefer Infektionen bei 1.4o9 Totalendoprothesen mit (KOSCHMIEDER).

Um das Infektionsrisiko zu senken, kam BUCHHOLZ 1969 der Gedanke, dem Acrylzement ein Antibiotikum beizumischen, das in der Lage ist, in der Nähe seiner Implantationsstelle wirksam zu werden. Bei verschiedenen Versuchen zeigte sich das Aminoglycosid Gentamycin besonders wirksam.

Bei einer zweiten Serie von 2.928 Hüftgelenkstotalendoprothesenoperationen fand sich bei BUCHHOLZ nur in 29 Fällen eine tiefe Infektion, was einer Infekthäufigkeit von o,99 % entspricht.

Für die klinische Anwendung wurde das Präparat Gentamycin-PMMA - Septopal R - entwickelt, das inzwischen breite Anwendung gefunden hat.

Septopal R ist ein Gentamycin-Depotpräparat mit hoher lokaler Wirksamkeit. Um diesen Effekt für die Behandlung der Osteomyelitis zu benutzen, kam KLEMM auf den Gedanken, frisch ausgeräumte osteomyelitische Höhlen mit Gentamycin-PMMA zu füllen. Aus der Hüftgelenkschirurgie ist zwar bekannt, daß Polymethylmethacrylate auch nach 2ojähriger Inkorporation ohne Störungen vertragen werden. Trotzdem schien es wünschenswert, das implantierte Gentamycin-PMMA ohne besondere Umstände entfernen zu können. Zu diesem Zweck wurden Kugeln und Ketten gefertigt, mit denen die osteomyelitischen Höhlen ausgefüllt wurden. Die Präparation wurde daher noch etwas geändert, um einen größeren Anteil Gentamycin verfügbar zu machen.

3.2 Problemstellung

Die nachfolgenden Untersuchungen wurden angestellt zu der Frage, ob durch intraop. Implantationen von Gentamycin-PMMA-Ketten eine wirkungsvolle Empyemprophylaxe nach Pneumonektomie betrieben werden kann.

Es handelt sich um eine kontrollierte klinische Prüfung mit dem Ziel, neben der Prophylaxe eines Empyems Art und Häufigkeit evtl. Nebenwirkungen festzustellen. Um diese Fragen abzuklären, waren Untersuchungen erforderlich über die Gentamycin-Freisetzung aus den in die leere Pleurahöhle implantierten Gentamycin-PMMA-Ketten und die dabei im Pleuraexsudat auftretenden Gentamycin-Konzentrationen.

3.3 Auswahl der Patienten

Bei den ersten 1o Patienten, bei denen eine Gentamycin-PMMA-Kette à 3o Kugeln implantiert wurde, erfolgte keine Konzentrationsbestimmung des Gentamycins.

Im ersten experimentellen Teil der Arbeit wurden bei 9 pneumonektomierten Patienten eine Kette à 3o Kugeln implantiert und die Gentamycin-Konzentrationen im Pleuraexsudat, Serum und Urin bestimmt, im zweiten Teil erfolgte die gleiche Bestimmung bei 1o Patienten, bei denen 5 Ketten à 3o Kugeln implantiert wurden. Darüber hinaus wurden bei 3 Patienten 2,

bei einem Patienten 6 Ketten implantiert. Um eine genauere Aussage über die Konzentrationsunterschiede zwischen einer und fünf Ketten zu gewinnen, wurden diese 4 Patienten, bei denen ebenfalls eine Bestimmung der Gentamycin-Konzentration erfolgte, nicht in die Studie aufgenommen.

In dem weiteren klinischen Teil wurden dann alle folgenden Patienten, insgesamt 15 à 5 Ketten, mit einer Pneumonektomie ohne weitere Konzentrationsbestimmungen daraufhin verfolgt, ob sich nach der Implantation von PMMA-Ketten ein Pleuraempyem entwickelte und ob Nebenwirkungen auftraten.

3.4 Statistische Auswertungsverfahren

Schließlich sollte nachgewiesen werden, daß bei Implantation von 5 Ketten im Pleuraexsudat signifikant höhere Konzentrationswerte als bei einer Kette auftreten. Das Problem der statistischen Auswertung lag hierbei darin, daß die Zeitmuster nicht kongruent waren. Daher zog man als Test der Wahl den t-Test (zu jedem Zeitpunkt) nach "Student" heran.

3.5 Methode der Beobachtung

Es ist eine nichtblinde Studie, da die Ausprägung und Messung der Wirksamkeitskriterien weder vom Patienten noch vom Untersucher beeinflußt werden konnten (JESDINSKI).

4. Methodik des Untersuchungsverlaufs

4.1 Patienten-Items

Aus dem laufenden OP-Programm wurden die Patienten, bei denen eine Pneumonektomie durchgeführt wurde, zu den Untersuchungen herangezogen. Im Zeitraum von Januar 1977 - April 1981 mußte bei 48 Patienten eine Pneumonektomie durchgeführt werden. Es handelte sich um konsekutive Fälle; 42 Männer, 6 Frauen. Die Patienten, die zur Gentamycin-Konzentration

im Pleuraexsudat, Serum und Urin herangezogen wurden, sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Operation betrug bei den Männern 56 Jahre, wobei der jüngste 31 und der älteste Patient 74 Jahre war. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 52,8 Jahre, wobei die jüngste 41 und die älteste Patientin 61 Jahre war.

Die Pneumonektomien wurden aus folgenden Gründen durchgeführt: Bei 46 Patienten handelte es sich um ein Bronchial-Carcinom, zweimal um eine sogenannte Destroyed lung bei Tuberkulose bzw. Bronchiektasen, in beiden Fällen mit bereits präop. bestehendem Empyem.

4.2 Operationstechnik

Die Pneumonektomie wurde bei allen Patienten von einer anterolateralen Thorakotomie aus, meist im Bett der 5. Rippe, vorgenommen. Für den Gefäßverschluß benutzten wir als Nahtmaterial einen nichtresorbierbaren, geflochtenen und beschichteten Kunststoff (Ethibond^{R}). Der Bronchusstumpf wurde nach der Methode von Hansen mit einem Faden aus resorbierbarem Kunststoff, nämlich Polyglykolsäure (Vicryl^{R}), verschlossen. Der Stumpf wurde nur in einzelnen Fällen mit Pleura bedeckt. Die Lymphknoten des Hilus, der Bifurkation und ggf. paratracheal wurden - soweit möglich - mitentfernt.

4.3 Lokalisation der Gentamycin-PMMA-Ketten

Wurde zur Infektionsprophylaxe eine PMMA-Gentamycin-Kette à 3o Kugeln eingebracht, so wurde diese girlandenförmig um den Hilus angelagert; wurden mehrere implantiert, so wurden sie im gesamten Pleuraraum verteilt und mit einigen Vicryl-Nähten fixiert. Durch die Lageänderung des Oberkörpers umspült das sich bildende Pleuraexsudat diese Ketten.

Über die Verteilung der PMMA-Ketten informieren die Abbildungen 1 und 2.

Tabelle 1:

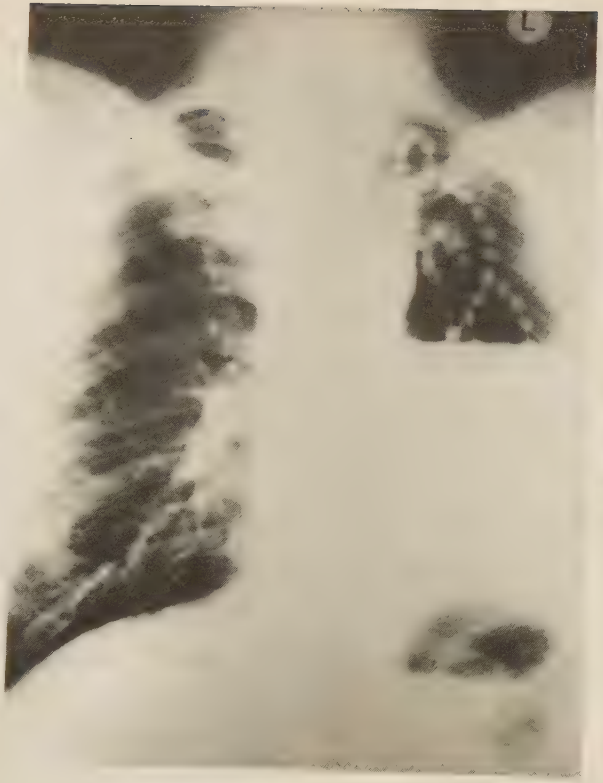
Aufstellung der zur Gentamycinbestimmung herangezogenen pneumonektomierten Patienten

Patient	Geschl.	Alter	OP-Datum	Lokalisation	Histologie	Anzahl der Kettenimpl.	Zusätzliches Antibiotikum
1.) J.H.	m	52	29.11.77	li	Plattenepithel-Ca.	1	Bactrim
2.) J.C.	m	47	15.12.77	li	"	1	"
3.) A.Sp.	m	62	19.1.78	li	"	1	"
4.) A.S.	m	73	27.1.78	li	"	1	"
5.) E.K.	w	62	2.5.78	re	"	1	"
6.) W.U.	m	56	3.6.78	re	"	1	"
7.) A.M.	m	58	14.7.78	li	"	1	"
8.) A.Z.	m	59	4.8.78	li	"	1	"
9.) W.M.	m	53	4.9.78	re	kleinzelliges Ca.	1	-

Tabelle 2:

Aufstellung der zur Gentamycinbestimmung herangezogenen pneumonektomierten Patienten

Patient	Geschl.	Alter	OP-Datum	Lokalisation	Histologie	Anzahl der Kettenimpl.	Zusätzliches Antibiotikum
1.) K.R.	m	49	21.12.78	li	kleinzelliges Ca.	5	Bactrim
2.) A.D.	w	41	22.2.79	re	Destroyed lung	5	"
3.) U.S.	m	31	11.4.79	re	Plattenepithel-Ca.	5	-
4.) K.M.	m	56	25.5.79	re	"	5	-
5.) T.B.	m	31	28.5.79	li	kleinzelliges Ca.	5	Bactrim
6.) H.S.	m	71	2.7.79	li	Plattenepithel-Ca.	5	-
7.) O.N.	m	64	6.7.79	re	"	5	Bactrim
8.) M.B.	m	58	27.7.79	re	blutende Bronchiektasen	5	"
9.) F.D.	m	66	1.8.79	re	Plattenepithel-Ca.	5	"
1o.) C.B.	m	67	3.8.79	li	"	5	-



Pat. M.B. Pneumonektomie li
27.7.1979
6 Tage postop.

Pat. U.S. Pneumonektomie li
11.4.1979
3 Tage postop.

Abbildung 1, 2 Lokalisation der implantierten PMMA-Ketten

Der Thorax wurde bei einem Teil der Patienten mit Chromcat-gut, später mit Vicryl R verschlossen. Die Haut wurde atraumatisch intracutan mit Prolene R genäht.

Blut und Exsudat füllen die leere Pleurahöhle meist innerhalb von wenigen Stunden bis wenigstens zur Hälfte auf. Zum Druckausgleich und zur Erleichterung der Probeentnahmen wurde für 24 Stunden in den vorderen Wundwinkel ein PVC-Schlauch (Redon Stärke 12) eingelegt.

Die implantierten Gentamycin-PMMA-Ketten wurden in der Pleurahöhle belassen. Das schien bei den 46 an einem Bronchial-Carcinom erkrankten Patienten aufgrund der mit diesem Leiden verbundenen, nur kurzen Lebenserwartung, vertretbar. Bei den beiden Patienten mit einer entzündlichen Lungenerkrankung und bereits einem präoperativ vorhandenen chronischen Empyem wurde die Gentamycin-PMMA-Ketten-Implantation als Behandlungsmaßnahme angesehen, um ein schicksalhaftes Krankheitsbild zum Abschluß zu bringen.

4.4 Durchführung der Untersuchung

Nach jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 9 und 14 Tagen wurden Proben der Pleuraflüssigkeit, Venenblut und eine Probe des 24-Stunden-Urins genommen. Bei den 9 Patienten, bei denen 1 Kette implantiert wurde, wurde in 8 Fällen die Kombination des Chemotherapeutikums Trimethoprim mit Sulfamethoxazol (Bactrim) für die Dauer von durchschnittlich 5 Tagen verabreicht. Ein Patient erhielt kein systemisches Antibiotikum. Von den 1o Patienten mit 5 Ketten erhielten 6 Bactrim, 4 Patienten erhielten kein systemisch verabreichtes Antibiotikum. Die nach dem 3.8.1979 pneumonektomierten Patienten, insgesamt 15, erhielten kein systemisch verabreichtes Antibiotikum.

Neben diesen 19 Patienten mit einer bzw. fünf Ketten wurden bei 3 weiteren Patienten 2 Ketten, bei einem weiteren Patienten 6 Ketten implantiert und die Gentamycin-Konzentration bestimmt.* Wie bereits oben erwähnt, wurden diese 4 Patienten aus der Studie eliminiert.

* Bartmann + Tarbuk

Die vorgesehenen täglichen Pleurapunktionen konnten nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden, da diese Punktionen, ebenso wie die gehäuften Blutabnahmen, öfters abgelehnt wurden. Auch bei der Urinuntersuchung ergaben sich insofern Schwierigkeiten, als daß es nicht immer gesichert erschien, daß einzelne Patienten über 24 Stunden ihren Urin sammelten.

4.5 Methodik der Gentamycin-Konzentrationsbestimmung

Prinzip:

Agardiffusionstest - sogenannter Seed Layer - mit Lochtest.

Testschalen, Verteilung und Verdünnung der Proben, Standardkurve

Testschalen der Firma Nunc Nr. 1o15. Auf jeder Schale wird außer den zu untersuchenden Proben (Doppelansatz) eine Eichkurve mit 4 Konzentrationen von Gentamycin in Doppelbestimmung angesetzt. Die einzelnen Proben werden auf der Platte zufällig verteilt. Die Konzentration der einzelnen Proben wird nur aus der Standardkurve der jeweiligen Platte ermittelt. Im halblogarithmischen Raster verläuft die Standardkurve zwischen o,o6 und 1o MCG/ml Gentamycin als eine Gerade. Für die Bestimmung der Serumkonzentration wird die Gentamycin-Standardkurve im Serum als Diluent angesetzt, für die Bestimmung in den Exsudaten wird in dem Serum zusätzlich im n/15 Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 7,4 als Diluent benutzt, für den Urin wird nur Puffer verwendet. Die wachstumshemmende Wirkung der Hämolyse konnte bei Serum und Punktaten durch eine 1:2 Verdünnung eliminiert werden. Serum wurde in Normalserum verdünnt, Exsudat im Serum bzw. Puffer, Urin im Puffer.

Medium:

Antibiotikamedium Nr. 11 nach Grove und Randall (Disco) pH 7,9 mit Zusätzen zur Neutralisierung von Cotrimoxazol, und zwar Methionin 1o MCG/ml, Thymin 2o MCG/ml, Thymidin 5 MCG/ml, BABS 5o MCG/ml.

Die Zusätze neutralisieren vollständig ein mit Cotrimoxazol (Bactrim R) Serumkonzentration von rd. 1oo MCG/ml Sulfamethoxazol u. 3,75 MCG/ml Trimethoprim. Diese Konzentration entspricht einem sehr hohen Serumspiegel.

Schichtdicke: 5 mm.

Teststamm:

Staphylococcus aureus SG 511 mit einer Einsaatdichte von 1 x $1o^4$/ml Wuchseinheiten.

Testvolumen:

o,3 ml/pro Loch

Bebrütung und Ablesung:

Nach 3 Stunden vor Diffusion im Eisschrank für 16 - 18 Stunden bei 37^oC.

Ausmessung der Hemmhöfe mit einem Meßprojektor (Behring-Werke).

Bestimmung der Konzentrationen:

Mit einem Rechenprogramm und Kleinrechner (Compucord 344). Die Linearität der Standardkurve wurde für jeden Ansatz graphisch kontrolliert.

Bestimmung der Albuminkonzentrationen:

Albuminkonzentrationen wurden mit der Mancine-Technik in Partigenplatten (Behring) ermittelt. Die Methode wird im Gegensatz zu chemischen Verfahren nicht durch die Hämolyse beeinflußt.

5. Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen

5.1 Bei Implantation von einer Kette

Nachstehende Zusammenstellung der Ergebnisse zeigt:
Bei insgesamt 9 Patienten wurde 1 PMMA-Kette zu 3o Kugeln implantiert. Das entspricht einer Gesamtmenge von 225,o mg Gentamycinsulfat (bzw. 135,o mg Gentamycinbase) pro Patient (s. Tabelle 1).

5.1.1 Im Pleuraexsudat

Die mittlere Konzentration des Gesamtmycins im Pleuraexsudat bei der Bestimmung gegen Puffer betrug am 1. postop. Tag bei Implantation von einer Kette 2,3 µg/ml (wurden 2 Ketten implantiert, so betrug die mittlere Konzentration bei diesen zwei Patienten im gleichen Medium 2,4 µg/ml). Am 9. postop. Tag sind die Werte bei Implantation von einer Kette im Pleuraexsudat auf eine mittlere Konzentration von o,4 µg/ml abgesunken (bei 2 Ketten liegt noch eine Konzentration von o,5 µg/ml vor). Nach 14 Tagen kommt es bei einer PMMA-Kette wieder zu einem leichten Konzentrationsanstieg auf o,8 µg/ml.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

5.1.2 Im Serum

Bei allen Patienten mit einer PMMA-Kette konnte im Blutserum kein bzw. nur eine Spur von Gentamycin nachgewiesen werden. Lediglich bei einem Patienten mit einer Kette wurde am 1. postop. Tag ein Wert von o,7 µg/ml festgestellt (s. Tabelle 4).

5.1.3 Im Urin

Die Gentamycin-Konzentrationsbestimmung im Urin ergab folgende Werte:
Am 1. postop. Tag wurde bei Implantation von einer Kette eine mittlere Gentamycin-Konzentration von o,6 µg/ml festgestellt.

Tabelle 3 Gentamycin-Konzentration im Pleurapunktat (µg/ml, in Puffer pH = 7,4)

Anzahl der Patienten: n=9

Anzahl der implantierten Ketten pro Patient: 1 à 3o Kugeln

Patient	Tage postoperativ						
	1	2	3	4	5	9	14
1.) J.H.	1,3	o,9	o,8	1,3	o,7	o,2	o,2
2.) J.C.	o,85	o,2	o,3	1,1	o,3		
3.) A.Sp.	1,8	o,5	o,8	o,4	o,2	< o,12	o,2
4.) A.S.	1,4	o,6	1,1	1,4	o,3	o,2	< o,12
5.) E.K.	4,4	2,1	o,3	o,7	1,1	o,5	o,7
6.) W.U.	1,o	2,2		o,3		o,6	o,8
7.) A.M.	3,2	2,7	3,2	2,6	< o,12	o,5	2,8
8.) A.Z.	4,5	2,1		1,1	o,7	o,4	o,2
9.) W.M.	1,9				o,8	o,6	o,7
Durchschnitt	2,3	1,4	1,1	1,1	o,6	o,4	o,8

Tabelle 4

Gentamycin-Konzentration im Serum (µg/ml)

Anzahl der Patienten: n=9

Anzahl der implantierten Ketten pro Patient: 1 à 3o Kugeln

Patient	Tage postoperativ						
	1	2	3	4	5	9	14
1.) J.H.	o		o	o		o	o
2.) J.C.	o	o	o	o	o		
3.) A.Sp.	o			o	o	o	o
4.) A.S.	o	o,2	o	o	o	o	o
5.) E.K.	Spur	o	o	< o,12	< o,12	Spur	Spur
6.) W.U.	o,7	o,5		< o,12			
7.) A.M.	< o,12	< o,12	< o,12	< o,12	< o,12	< o,12	Spur
8.) A.Z.	< o,12	< o,12	< o,12	< o,12	< o,12	o	< o,12
9.) W.M.	o	o	o	o	o	o	o

(Wurden 2 Ketten implantiert, so betrug die mittlere Gentamycin-Konzentration am 1. postop. Tag 1,15 µg/ml.) Am 4. postop. Tag fanden sich die höchsten Werte, und zwar bei einer Kette ein Wert von 1,o µg/ml; nach 14 Tagen sanken die Konzentrationen wieder ab, und zwar auf o,6 µg/ml bei einer Kette (s. Tabelle 5).

5.2 Bei Implantation von 5 Ketten

Nachdem diese Reihe abgeschlossen war, wurden insgesamt 1o Fälle mit 5 PMMA-Ketten à 3o Kugeln zur Untersuchung herangezogen. Hierbei wurden pro Patient 1125 mg Gentamycinsulfat, das entspricht 675 mg Gentamycinbase, eingebracht (s. Tabelle 2). Es zeigt sich nun gegenüber der ersten Reihe eine deutlich höhere Konzentration.

5.2.1 Im Pleuraexsudat

Die mittlere Gentamycin-Konzentration im Pleurapunktat lag am 1. postop. Tag für die Patienten mit 5 Ketten bei 6,o µg/ml. Nach 9 Tagen lag der Mittelwert bei 2,4 µg/ml, nach 14 Tagen war die Konzentration auf 1,8 µg/ml abgefallen (s. Tabelle 6). Eine Gegenüberstellung des Konzentrationsverlaufs findet sich in Abb. 3.

5.2.2 Im Serum

Im Blutserum konnte in den meisten Proben kein Gentamycin nachgewiesen werden. Vereinzelt fanden sich Werte zwischen einer Spur und 1,4 µg/ml (s. Tabelle 7).

5.2.3 Im Urin

Für den Urin, nach Implantation von 5 Ketten, gelten folgende Werte: Am 1. postop. Tag wurde eine mittlere Gentamycin-Konzentration von 12,4 µg/ml festgestellt. Am 9. postop. Tag fiel der Wert auf 2,4, am 14. postop. Tag auf 1,5 µg/ml (s. Tabelle 8). Eine Gegenüberstellung der mittleren Gentamycin-Konzentrationen im Sammelurin bei einer bzw. fünf Ketten ist in Abb. 4 aufgeführt.

Tabelle 5

Gentamycin-Konzentration im Sammelurin/24 h (µg/ml)

Anzahl der Patienten: n=9

Anzahl der implantierten Ketten pro Patient: 1 á 3o Kugeln

Patient	Tage postoperativ						
	1	2	3	4	5	9	14
1.) J.H.	o,8	c,9		o,9		o,7	1,o
2.) J.C.	o,2	o,2	o,3	o,3	o,6		
3.) A.Sp.		1,5	1,o	o,3		o,6	1,2
4.) A.S.		o,15	o,3		o,2	1,5	o,85
5.) E.K.	Spur	< o,12	< o,12	o,5	o,4	o,3	o,4
6.) W.U.	o,7	< o,12		1,o		o,3	o,2
7.) A.M.	o,3	o,5	o,9	1,8	< o,12	< o,12	1,o
8.) A.Z.	o,4	o,7	o,5			1,o	o,2
9.) W.M.	1,9	1,9		2,2	1,8	o,9	o,9
Durchschnitt:	o,6	o,7	o,5	1,o	o,6	o,7	o,6

Tabelle 6 Gentamycin-Konzentration im Pleurapunktat (µg/ml, in Puffer pH= 7,4)

Anzahl der Patienten: n=1o

Anzahl der implantierten Ketten pro Patient: 5 á 3o Kugeln

Patient	Tage postoperativ						
	1	2	3	4	5	9	14
1.) K.R.	3,8		3,4			3,4	
2.) A.D.	2,8	3,o	2,3	2,3	1,o	2,2	2,o
3.) U.S.	5,2	4,2		2,4		3,2	
4.) K.M.		2,5	2,6	1,o	1,2		1,3
5.) T.B.	4,4	2,7		2,5	o,7	1,9	
6.) H.S.	5,4	4,o	3,o	3,8			
7.) O.N.				4,9	2,3	o,2	1,6
8.) M.B.	7,4	7,o		5,4			
9.) F.D.	9,3	6,o	3,9	4,o	3,4	3,9	3,1
1o.) C.B.	9,8	6,o	4,2	3,5	2,3	1,8	1,o
Durchschnitt	6,o	4,4	3,2	3,3	1,4	2,4	1,8

Abbildung 3

GENTAMYCIN-KONZENTRATION IM PLEURAEXSUDAT-PUFFER pH=7,4-

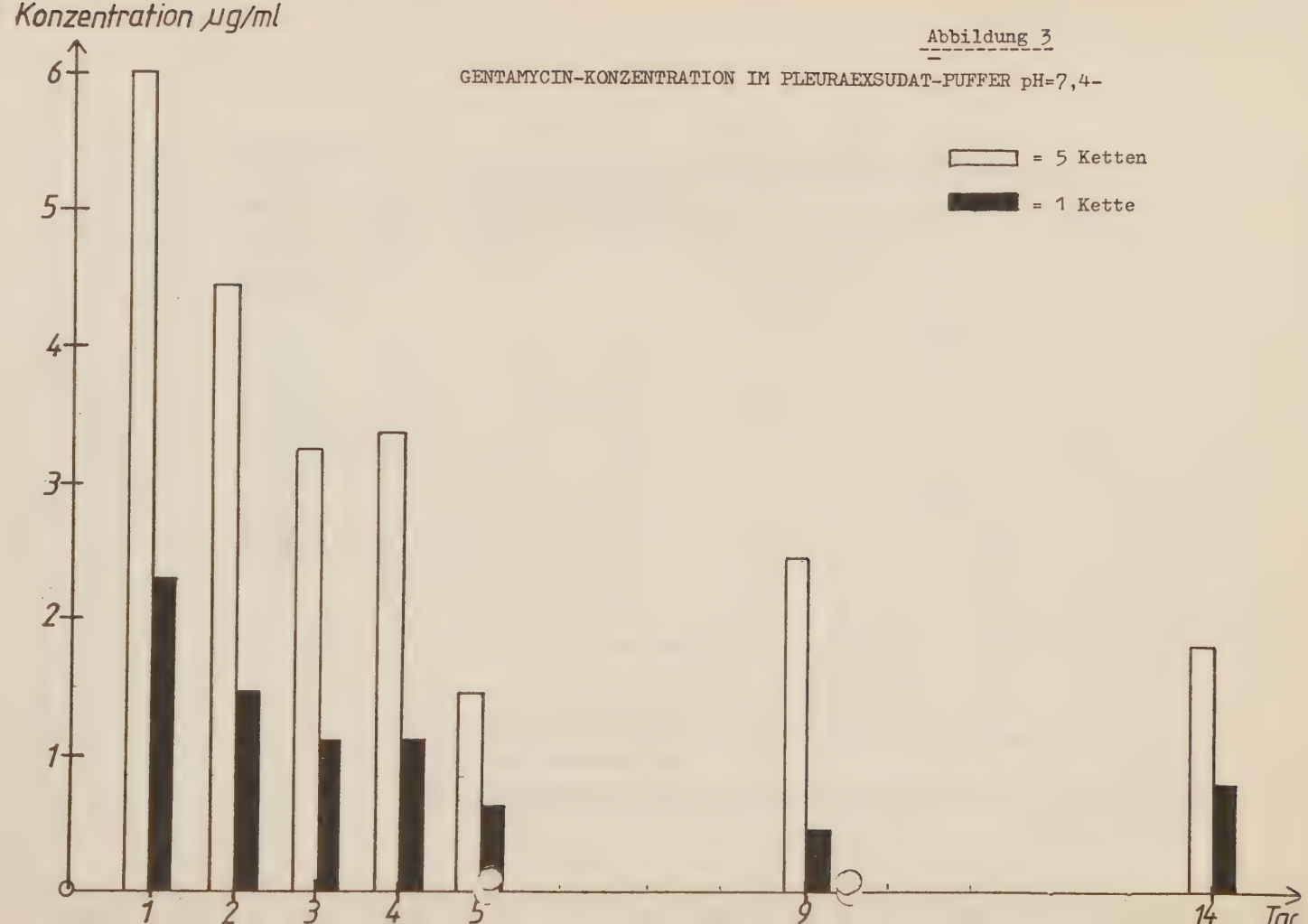


Tabelle 7 Gentamycin-Konzentration im Serum (µg/ml)

Anzahl der Patienten: n=1o

Anzahl der implantierten Ketten pro Patient: 5 á 3o Kugeln

Patient	Tage postoperativ						
	1	2	3	4	5	9	14
1.) K.R.	o,2	o	o	o		o	o
2.) A.D.	o,3	o,12	o,2	o,4	1,4	1,4	o,3
3.) U.S.	o	o	o	o	o	o	o
4.) K.M.	o	o	o	o	o	o	o
5.) T.B.	o,3	o		o	o	o	o
6.) H.S.	o,5	o,2	o	o	o	o	o,5
7.) O.N.	o,5			o,3	o,2		o,1
8.) M.B.	o,3	o,1	o,2	o			
9.) F.D.	o,55	o,4	o,3	o,3	o,2	o,3	o,2
1o.) C.B.	o,3	o,1	o,2	o,4	1,4	1,4	o,3

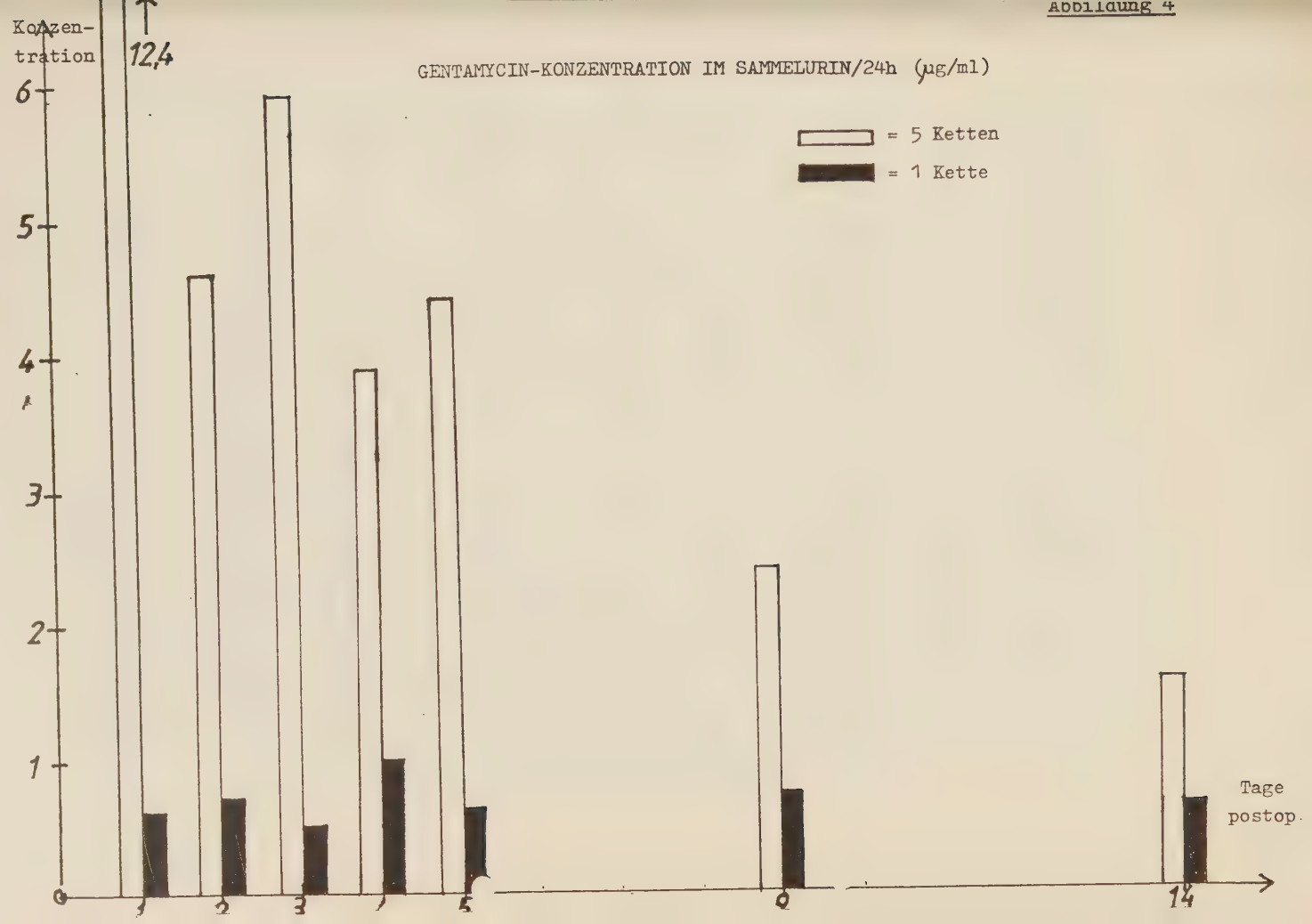
Tabelle 8 Gentamycin-Konzentration im Sammelurin/24h (µg/ml)

Anzahl der Patienten: n=1o

Anzahl der implantierten Ketten pro Patient: 5 à 3o Kugeln

Patient	Tage postoperativ						
	1	2	3	4	5	9	14
1.) K.R.	1,7	1,5	5,5	o,6		o,5	
2.) A.D.	2,7						
3.) U.S.	5,4	3,o	o,9	o,6		o,5	o,8
4.) K.M.		3,o	3,2	3,5	4,4	o,8	1,o
5.) T.B.	3,2	1,5		1,6		1,3	1,3
6.) H.S.	4,5	4,8	3,3	3,4		2,9	1,9
7.) O.N.	7,7	1,6	7,2	4,2	4,1	2,8	1,5
8.) M.B.	74,7	13,4	12,2	11,6			
9.) F.D.	3,9	6,o	6,2	2,1	4,7		
1o.) C.B.	7,9	6,8	9,3	7,6	4,5	8,2	3,7
Durchschnitt:	12,4	4,6	5,9	3,9	4,4	2,4	1,6

Abbildung 4


GENTAMYCIN-KONZENTRATION IM SAMMELURIN/24h (µg/ml)
= 5 Ketten
= 1 Kette
Konzentration
12,4
6
5
4
3
2
1
0
1
2
3
4
5
0
14
Tage postop.

5.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung durch den t-Test ergab bei Implantation von 5 Ketten im Pleuraexsudat signifikant höhere Werte gegenüber der Implantation von einer Kette (Tabelle 9).+

6. Klinische Ergebnisse

2 Patienten, ein 58- und ein 73-jähriger Mann, die uns mit einer lebensbedrohlichen Bronchiektasen- bzw. Tumorblutung zur Notoperation zugewiesen wurden, sind 5 Tage bzw. 4 Wochen nach der Operation an kardiorespiratorischer Insuffizienz verstorben.

Bei einem 72-jährigen (A.P.) sowie bei einem 36-jährigen (R.K.) Mann (beide mit fünf implantierten Ketten, ohne Gentamycin-Konzentrationsbestimmung) kam es etwa 4 Wochen nach der Pneumonektomie zu einer Bronchusstumpfinsuffizienz. Beide Patienten verstarben, A.P. an den Folgen einer kardiorespiratorischen Insuffizienz, R.K. nach einer fulminanten Pulmonalarterienembolie. Die Untersuchung der Abstriche, die an mehreren Stellen der Pleurahöhle vorgenommen wurden, ergaben bei dem 72-jährigen Patienten einen Pilzbefall, nämlich Aspergillus. Bei dem anderen Patienten, dem 36-jährigen Mann, wurden die Abstriche als steril eingestuft.¶

Bei keinem der übrigen 44 Patienten ist es bisher zu einem Pleuraempyem gekommen, auch bei 2 Patienten nicht, bei denen bereits präoperativ ein Empyem bestand.

Nebenwirkungen durch das Gentamycin-PMMA-Präparat konnten bei keinem der Patienten festgestellt werden.

+Jesdinski, Institut für Medizinische Statistik der Universität Düsseldorf

¶Barthmann , Klinik Aprath

Tabelle 9 Ergebnistabelle des t-Testes

Gesamtniveau alpha = o,o5

Zeitpunkt	1	2	3	4	5	9	14
n_1	9	8	6	8	7	7	7
x_1	2,2667	1,4125	1,o833	1,1125	o,5857	o,4286	o,8ooo
Sx_1	1,41o7	o,9598	1,o834	o,724o	o,3288	o,17o4	o,922o
$S\bar{x}_1$	o,47o2	o,3393	o,4423	o,256o	o,1243	o,o644	o,3485
n_2	8	8	6	9	6	7	5
x_2	6,o125	4,425o	3,2333	3,3111	1,4833	2,3714	1,8ooo
Sx_2	2,5615	1,7128	o,7394	1,3914	1,1548	1,25oo	o,8155
$S\bar{x}_2$	o,9o56	o,6o56	o,3o18	o,4638	o,4715	o,4724	o,3647
t	- 3,8o	- 4,34	- 4,o2	- 4,oo	- 3,74	- 4,o7	- 3,o5
p	o,oo2	o,oo1	o,oo2	o,oo1	o,o4	o,oo2	o,o5

$n_{1,2}$ = sample size (1 bzw. 5 Ketten)

$x_{1,2}$ = mean (1 bzw. 5 Ketten)

$Sx_{1,2}$ = standard deviation (1 bzw. 5 Ketten)

$S\bar{x}_{1,2}$ = standard error of mean (1 bzw. 5 Ketten)

t = t-Wert

6.1 Histologischer Befund

Die histologische Begutachtung wurde von KNIERIEM[+] durchgeführt.

Befundbericht 1: W.U., 58 Jahre, verstorben 1,5 Jahre nach Op. (Abb. 5 a-c)

Granulationsgewebe: Histologisch in verschiedenen Schnittpräparaten, Anteile eines z. T. stark fibrosierten und weitgehend hyalinisierten Granulationsgewebes, das vereinzelt noch von schütteren lymphozytären Infiltraten durchsetzt wird. In der Nachbarschaft davon auch einige Plasmazellen und proliferierte Fibroblasten und Histiozyten mit kleineren Kapillarsprossen. Im Bereich der inneren Oberfläche unterschiedlich breite Fibrinbeläge mit etwas dichteren Infiltraten aus Granulozyten und Lymphozyten. Keine Zellatypien. Keine Fremdkörperriesenzellen.

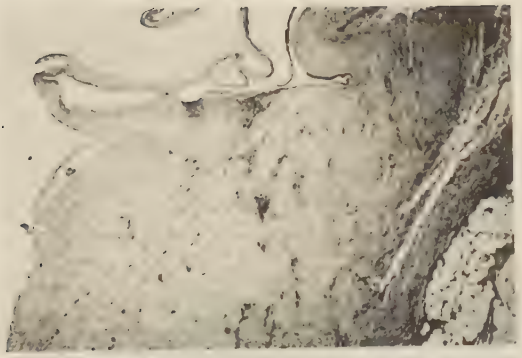
Beurteilung: Älteres, weitgehend hyalinisiertes Granulations- und Narbengewebe mit geringen entzündlichen Restinfiltraten ohne Fremdkörperreaktion (ca. 1 - 2 Jahre alt).

Befundbericht 2: R.K., 36 Jahre, verstorben 3,5 Wochen nach Op. (Abb. 6 a, b).

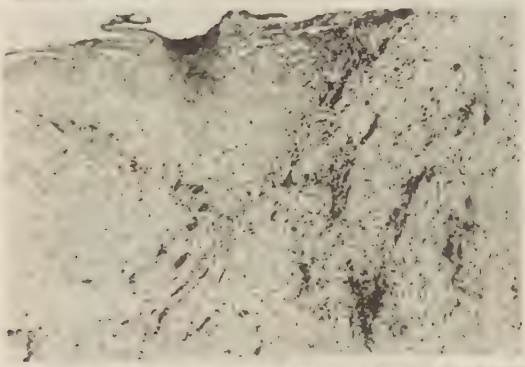
Granulationsgewebe: Histologisch in verschiedenen Schnittpräparaten ein sehr gefäßreiches, z. T. bereits fibrosiertes Granulationsgewebe mit wechselnd dichten, entzündlichen Infiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen sowie Histiozyten und Fibroblasten. An der Oberfläche des sehr gefäßreichen Granulationsgewebes noch frischere Fibrinbeläge. Keine Zellatypien. Keine Anteile eines Tumorgewebes. Keine Fremdkörperreaktion.

Beurteilung: Frisches, gefäßreiches Granulationsgewebe mit beginnender Fibrosierung (ca. 3 Wochen alt).

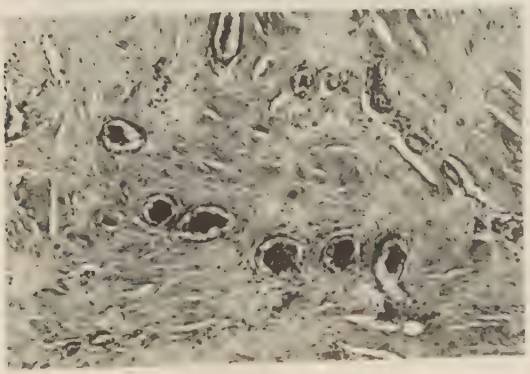
+ Knieriem, Pathologisches Institut, Evangl. Bethesda-Krankenhaus, Duisburg



a)

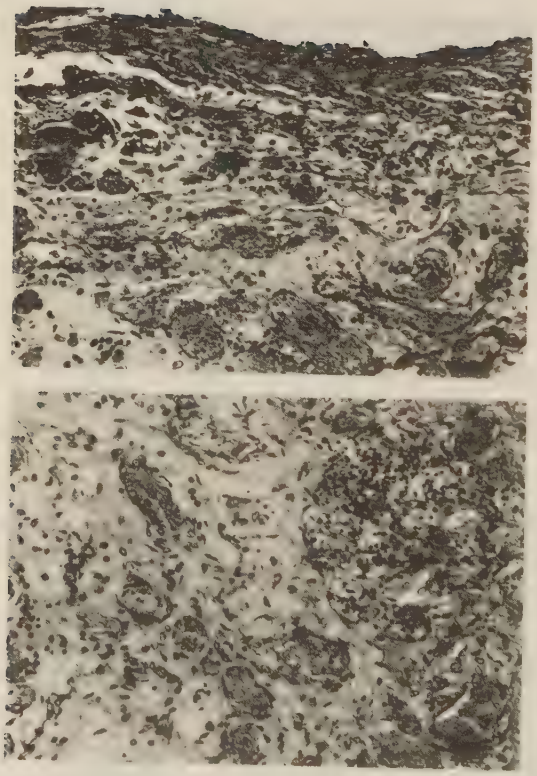


b)



c)

A66 5



a)

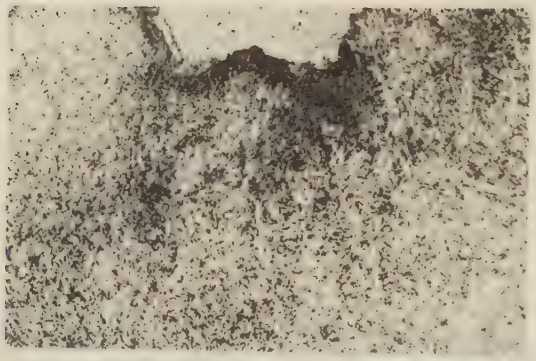
b)

A66.6

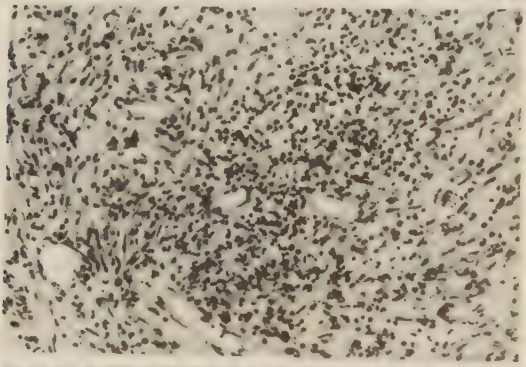
Befundbericht 3: A.P., 72 Jahre, verstorben 4 Wochen nach Op. (Abb. 7a-c).

Granulationsgewebe: Histologisch in verschiedenen Schnittpräparaten, ein unregelmäßig begrenztes Gewebsstück, das aus einem mäßig gefäßreichen Granulationsgewebe besteht. Dazwischen liegen schüttere, entzündliche Infiltrate aus Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. An der Oberfläche finden sich Fibrinbeläge, z. T. auch fibrinoide Nekrosen. Zentral, innerhalb des etwas faserreichen und fibroblastenreichen Granulationsgewebes ein kleines Knötchen mit einer mehrkernigen Riesenzelle vom Typ der Fremdkörperriesenzelle. Keine Zellatypen. Keine spezifischen Granulome oder Nekrosen.

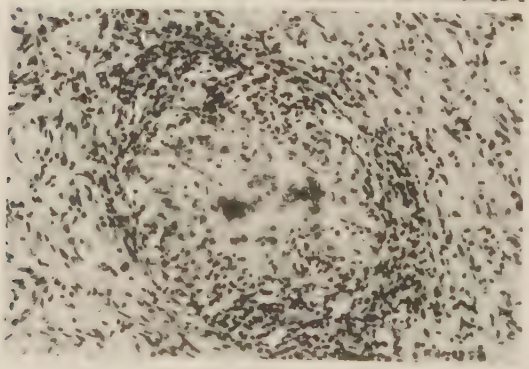
Beurteilung: Stellenweise noch gefäßreiches, entzündliches Granulationsgewebe mit Fremdkörperreaktion in der Umgebung einer PMMA-Kette (ca. 4 Wochen nach Implantation).



a)



b)



c)

7. Diskussion

7.1 Notwendigkeit der Pleuraempyemprophylaxe nach Pneumonektomie

Die Notwendigkeit einer aktiven Empyemprophylaxe in der Lungenchirurgie wird von einer ganzen Reihe Autoren vertreten. Sowohl Sulfonamide wie Antibiotika kamen dabei systemisch zur Anwendung (BHAYANA). Seit Einführung des Penicillins im Jahre 1940 soll damit auch zunächst ein Rückgang der postop. aufgetretenen Empyeme erzielt worden sein. BLADES zweifelte allerdings schon 1944 daran, daß durch die systemische Anwendung von Penicillin ein ausreichender Schutz vor einem postoperativen Pleuraempyem erreicht werden kann.

7.2 Systemische Antibiotikaanwendung

Bei der systemischen Anwendung bakteriostatisch oder bakterizid wirkender Stoffe ist nicht sicher, daß in der Pleurahöhle Wirkstoffspiegel in ausreichender Höhe erreicht werden. Untersuchungen von ALBAUM mit Oxytetracyclin sowie SEYSEN mit Cefazedon zeigen, daß man nur sehr kurzfristig hohe Spiegel erreicht. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt KONRAD bei Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Pleuraexsudat nach Thoraxoperationen. Sowohl die Untersuchungen nach ALBAUM und SEYSEN, als auch die von KONRAD wurden bei Patienten nach Operationen am Herzen, im Bereich des Mediastinums, am Zwerchfell sowie nach Lobektomien vorgenommen. Bei allen diesen untersuchten Patienten befanden sich die gut durchblutete Lunge oder mindestens noch Teile der Lunge in der Thoraxhöhle. Es handelte sich niemals um Verhältnisse wie nach der Pneumonektomie, nämlich um die leere Pleurahöhle.

7.3 Lokale Antibiotikaanwendung

Neben der systemischen Anwendung benutzen viele Thoraxchirurgen nach der Pneumonektomie Maßnahmen der lokalen Anwendung, wie beispielsweise die Spülung der Thoraxhöhle mit Antibiotika oder antiseptischen Lösungen. Andere wie VOSSSCHULTE gaben

nach thoraxchirurgischen Eingriffen zur Empyemprophylaxe eine Aufschwemmung von 1o g Marbadal-Puder (ein Sulfonamid) in den Thoraxraum. Waren postop. Punktionen erforderlich, so wurden von VOSSSCHULTE zum Schluß 6oo.ooo E Penicillin und 1 g Streptomycin instilliert, in besonderen Fällen auch 1oo mg Aureomycin. Wirkstoffspiegel wurden leider nicht gemessen, so daß auch die Wirksamkeit dieser Maßnahmen unbekannt geblieben ist.

7.3.1 Anwendung von Gentamycin-PMMA-Ketten

Nach STÖHR ergaben sich neue Möglichkeiten, als man Kunststoffe als Pharmaträger und Dosierungsagentes entdeckte. Dadurch konnten die Schwierigkeiten der enteralen bzw. parenteralen Applikation umgangen werden, nämlich einen hohen lokalen Wirkspiegel zu erreichen.

Methodisch bietet sich für diesen Zweck die Anwendung von Gentamycin-PMMA an.

Polymethylmethacrylat (PMMA) allein hat keinen bakteriziden Effekt (HESSERT).

Vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Polymethylmethacrylaten zeigten, daß das Präparat Palacos R gegenüber anderen Präparaten wie Sulfix R, Simplex R oder CMW-Bone-Cement R eine bessere Abgabe der Antibiotika invitro gewährleistet (SATTEL, MARX).

Nicht jedes Antibiotikum eignet sich für eine Mischung mit PMMA. Voraussetzung hierfür sind verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften, unter anderem die relative Hitzestabilität, und entsprechend antibakterielle Qualitäten (WAHLIG). Versuche wurden angestellt mit Tetracyclin, Oxacillin, Erythromycin, Carbenicillin, Cephalotin, Clindamycin, Kanamycin. In den meisten Fällen war nach 3 Wochen in der Untersuchungsflüssigkeit das Antibiotikum nicht mehr nachweisbar. Die Wahl fiel schließlich auf das Aminoglycosid-Antibiotikum Gentamycin, das dem PMMA zugesetzt wird.

7.3.2 Wirkungsweise des Gentamycins

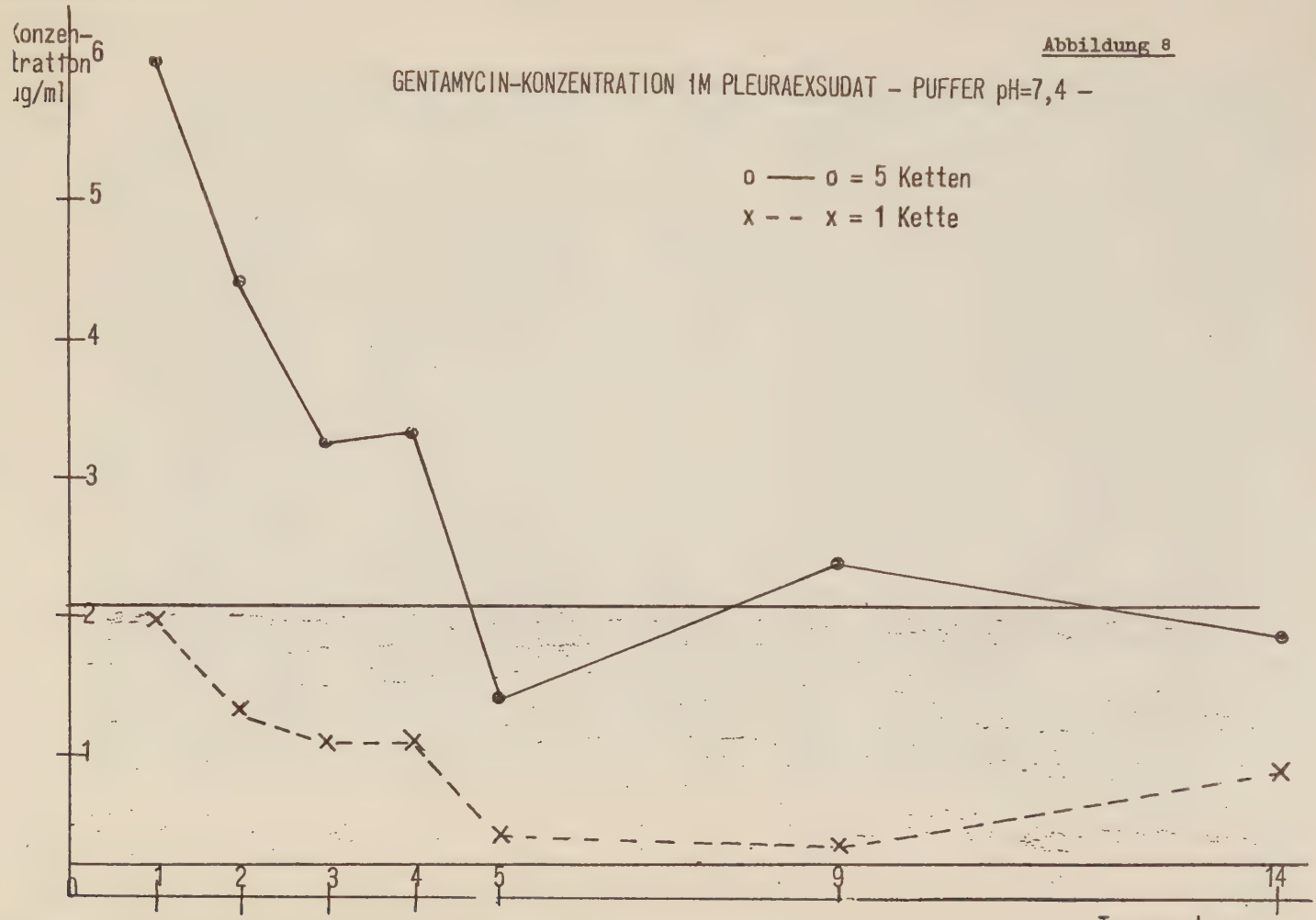
Nach SIMON und STILLE ist das Gentamycin besser verträglich als andere Aminoglycoside. Es hat sich seit 1963 in der Therapie von bakteriellen Infektionen sehr gut bewährt. Gentamycin zeigt sich gegen chemische Einflüsse und gegen Hitzeeinwirkung sehr stabil. Dies ist von Bedeutung, da bei der Verarbeitung von PMMA eine starke Wärmeentwicklung auftritt. Die gute Wasserlöslichkeit dieses Aminoglycosid-Antibiotikums dürfte sich günstig auf die Diffusion aus dem Kunststoff auswirken. Weiterhin verfügt Gentamycin über ein breites Wirkungsspektrum und besitzt eine bakterizide Wirksamkeit sowohl im Proliferations- als auch im Ruhestadium der Bakterien. Es beeinflußt die meisten Stämme von Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, E-Coli, Pseudomonas pyozyaneus, Proteus vulgaris und seltene Enterobakterien, Serratia, Pasteurella, Brucellosen (SIMON und STILLE).

Von 1126 pathogenen Keimen, die bei bakteriellen Untersuchungen isoliert werden konnten, erwiesen sich 1oo6 als gentamycinempfindlich (GRIEBEN).

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) der äthiologisch wichtigsten Erreger des Pleuraempyems gegenüber Gentamycin liegt nach KNOTHE zwischen o,22 und 2,o8 µg/ml (Abb. 8).

Bevor das Gentamycin-PMMA bei Menschen eingesetzt wurde, war durch WAHLIG und Mitarbeiter das pharmakokinetische Verhalten des im PMMA inkorporierten Gentamycins durch Versuche an Hunden und Ratten überprüft worden. Klinisch konnte bereits 1969 durch BUCHHOLZ der Nutzen einer Antibiotikumzugabe zu dem seit 196o in der Chirurgie allgemein verbreiteten Knochenzement "Palacos" hingewiesen werden.DINGELDEIN und WAHLIG untersuchten nach der Implantation einer PMMA-Gentamycin-Plombe den Gentamycin-Spiegel im Serum und im Urin. Aus den Untersuchungen beim Tier wie auch beim Menschen geht hervor, daß Gentamycin im Serum nur für wenige Tage nachgewiesen werden konnte. In der Mehrzahl der Proben lagen die Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze (Spur), die bei vorliegender Untersuchung o,o5 µg/ml betrug.

Abbildung 8


GENTAMYCIN-KONZENTRATION 1M PLEURAEXSUDAT - PUFFER pH=7,4 -
o —— o = 5 Ketten
x -- x = 1 Kette
Konzentration µg/ml
6
5
4
3
2
1
0
1
2
3
4
5
9
14
Tage post op.

Gentamycin wird nahezu vollständig renal eliminiert. Im Urin konnte dieses Antibiotikum noch über einen längeren Zeitraum nach Implantation nachgewiesen werden. Weiterhin wurde festgestellt, daß selbst nach 2o Passagen in gentamycinhaltiger Bouillon bei den meisten Keimen kein Anstieg der MHK zu beobachten war.

Um eine Aussage über die Resistenzentwicklung durch Gentamycin-Polymethylmethacrylat zu ermöglichen, wurden durch WAHLIG und Mitarbeiter experimentelle und klinische Untersuchungen durchgeführt. Die Gentamycin-Freisetzung aus PMMA nimmt mit zunehmender Implantationsdauer ab und sinkt irgendwann unter die MHK der meisten klinisch wichtigen Erreger. In diesem Konzentrationsverlauf und den noch nach Monaten auftretenden niedrigen, subinhibitorischen Konzentrationen wird häufig eine Gefahr für eine Resistenzentwicklung gesehen. Durch Untersuchungen der Autoren GRASSI, KOIKE, LORIAN, ZAK und ZANON konnte jedoch nachgewiesen werden, daß subinhibitorische Gentamycin-Konzentrationen keine Resistenzentwicklung bewirken.

Aufgrund der genannten Eigenschaften erschien dieses Antibiotikum für die Zumischung zum Polymethylmethacrylat gut geeignet. Durch entsprechende Versuche konnte nachgewiesen werden, daß weder der Vorgang der Aushärtung noch die physikalischen Eigenschaften des PMMA durch das Gentamycin-Sulfat negativ beeinflußt werden.

7.3.3 Nebenwirkungen des Gentamycins

Selbst nach 2ojährigem Kontakt mit dem Kunstharz Methylmethacrylat sind bei Menschen keinerlei Nachteile, sei es in Form von Abstoßungsreaktionen, Tumorinduktionen oder Allergien, bekanntgeworden (SISSENBACH). Eine ototoxische bzw. nephrotoxische Nebenwirkung ist bei der Applikation über das PMMA nicht zu befürchten, da ein entsprechend hoher Blutspiegel nicht auftritt. Die lokale Verträglichkeit erlaubt es deshalb, die PMMA-Gentamycin-Kugeln bzw. Ketten nach Implantation permanent zu belassen. Dies ist insbesondere bei der Hüftendoprothetik wie auch bei der Implantation von PMMA-Gentamycin-Ketten in die leere Pleurahöhle nach Pneumonektomie beim Bronchial-Carcinom

von Bedeutung, da hier das Fremdmaterial nur unter erheblichen Schwierigkeiten entfernt werden kann.

7.3.4 Beschreibung der Gentamycin-PMMA-Ketten

Eine Gentamycin-Kette (Septopal^{R}) besteht aus 1o, 3o bzw. 6o Kugeln, aufgereiht auf einem polyfilen, chirurgischen Draht. Eine Kugel (Ø 7 mm) aus Methylmethacrylat Copolymer (PMMA) enthält 7,5 mg Gentamycin-Sulfat (entspricht 4,5 mg Gentamycin-base) und 2o mg Zirkonium-Dioxyd als Röntgenkontrastmittel.

Die übliche Anwendung des Präparates "Gentamycin-PMMA" geht davon aus, daß es vorwiegend mehr temporär implantiert und nach einiger Zeit wieder entfernt wird. Die spezielle Anwendung fand zunächst in der Knochenchirurgie bei der sequestrierenden Osteomyelitis, die auf einer hämatogenen wie auch traumatischen Grundlage basiert, ihren Anfang.

7.4 Kontrolle der Pleuraempyemprophylaxe

Seit März 1977 werden von uns zur Empyemprophylaxe nach Pneumonektomie PMMA-Gentamycin-Ketten in die leere Pleurahöhle eingebracht. Bisher konnte bei keinem der 48 Patienten weder eine allgemeine noch eine lokale Reaktion festgestellt werden, die auf das Gentamycin oder das PMMA zurückzuführen wäre. Die längste Beobachtungszeit beträgt augenblicklich 4o Monate. Der postoperative Verlauf unterschied sich nicht von pneumonektomierten Patienten ohne Implantation dieser Ketten. Darüber hinaus konnte bei keinem der Patienten eine Verlagerung der Ketten beobachtet werden, wie aus den laufenden Röntgenkontrollen hervorgeht. Auch fand sich keine Perforation in das Mediastinum.

Störungen durch das Implantat sind somit nicht aufgetreten.

7.5 Histologische Veränderungen

Bei drei verstorbenen Patienten konnte Gewebe aus der Umgebung der Gentamycin-PMMA-Ketten histologisch untersucht werden. Patient W.U. verstarb 1,5 Jahre nach der Pneumonektomie und Implantation von einer Gentamycin-PMMA-Kette à 3o Kugeln an den Folgen eines Herz-Kreislaufversagens bei respiratorischer Insuffizienz.

Bei den Patienten R.K. und A.P. kam es ca. 4 Wochen postoperativ zu einer Bronchusstumpfinsuffizienz, die eine Reoperation erforderlich machte. Wie bereits erwähnt, sind beide Patienten verstorben, der jüngere (36 Jahre) wegen eines akuten Rechtsherzversagens bei fulminanter Lungenarterienembolie, der ältere (72 Jahre) wegen eines akuten Herz- Kreislaufversagens bei respiratorischer Insuffizienz.

Die feingewebliche Untersuchung bei W.U. und R.K. zeigte teils frisches, gefäßreiches Granulationsgewebe, teils weitgehend hyalinisiertes Granulations- und Narbengewebe. Dieses Gewebe ist jedoch nicht charakteristisch für die Umgebung der PMMA-Kugeln, sondern ein allgemein pathologisches Dokument für eine wenig aktive Reaktion (BÖHM).

Bei A.P., der 4 Wochen nach der Implantation von 5 Ketten à 3o Kugeln untersucht wurde, fand sich eine Fremdkörperreaktion in der Umgebung der Gentamycin-PMMA-Kette. BÖHM und WALTER fanden nach länger zurückliegender Behandlung einer chronischen Osteomyelitis mit PMMA-Kugeln fast regelmäßig eine Fremdkörperreaktion, die sie auf den anhaltenden Fremdkörperreiz zurückführen, ein Befund, der vom Knochenzement her bekannt ist. Weder die Häufigkeit noch das Ausmaß dieser Fremdkörperreaktion können als Prognose für den weiteren Heilverlauf herangezogen werden.

In vorliegender Untersuchung konnte lediglich in dem Fall A.P. eine Fremdkörperreaktion festgestellt werden, wohingegen in dem Fall W.U., der 1,5 Jahre nach der Operation ad exitum kam, dies nicht festzustellen war. Es muß daher die Frage erlaubt sein, ob die in unserem Präparat gefundene Fremdkörperriesen-

zelle tatsächlich als Folge der PMMA-Implantation anzusehen ist, oder ob andere Faktoren, z. B. Handschuhpuder, dafür verantwortlich zu machen sind.

Nach WALTHER erscheint es aus pathologischer Sicht aufgrund der Fremdkörperreaktion ratsam, die PMMA-Ketten bzw. Kugeln wieder zu entfernen. Wegen der erwähnten technischen Schwierigkeiten ist dies bei Zustand nach Pneumonektomie und Implantation von Gentamycin-PMMA-Ketten nicht möglich, das Belassen der Ketten erscheint wegen der verkürzten Lebenserwartung beim Bronchialcarcinom auch vertretbar.

Andererseits zeigt sich aber auch nach über 2ojähriger Erfahrung mit dem Polymethylmethacrylat, daß die Verwendung dieses Präparates nicht mit einer erhöhten Tumorhäufigkeit einhergeht.

7.6 Ergebnisse des Agar-Diffusionstestes

Die Gentamycin-Konzentration im Pleuraexsudat, im Urin und im Serum wurden von Barthmann und Tarbuk im Agar-Diffusionstest, sog. Seed-Layer mit Lochtest, durchgeführt. Im Rahmen dieser thoraxchirurgisch ausgerichteten Arbeit kann so zu der Bestimmungsmethode keine kompetente Stellung genommen werden. Bei der Implantation nur einer PMMA-Kette ließen sich in der Pleuraflüssigkeit während des Beobachtungszeitraumes Konzentrationen nachweisen, die verhältnismäßig niedrig waren, die schon am 5. Tag unter 1 µg/ml fielen und am 9. Tag auf o,4 µg/ml abgefallen waren. Die Gentamycin-Konzentrationen bewegen sich also deutlich im unteren Wirkungsbereich bzw. müssen schon als nicht mehr wirksam angesehen werden. Auch die Verdoppelung der Gentamycin-PMMA-Menge bringt noch keine große Änderung, wenn man die kleine Zahl von 3 Versuchen betrachtet. Wurden dagegen 5 Ketten implantiert, standen damit 1125 mg Gentamycin, das entspricht 675 mg Gentamycinbase, zur Verfügung, konnte nach 24 Stunden ein Mittelwert von 6 µg/ml bestimmt werden, der dann nach 14 Tagen gegen 1,8 µg/ml abgefallen war (Abb. 3). Diese Werte liegen eindeutig im therapeutischen Wirkungsbereich des Gentamycins. Theoretisch könnte daher die prophylaktische Im-

plantation von 5 Ketten à 3o Kugeln Gentamycin-PMMA als Infektionsprophylaxe wirksam werden.

Für die Gentamycin-Konzentrationsbestimmung im Urin ergaben sich bei der ersten wie auch bei der zweiten Reihe keine Schwierigkeiten.

Methodisch ergaben sich Probleme daraus, daß bei 8 Fällen der 1. Reihe und bei 6 Fällen der 2. Reihe neben der Septopalimplantation Cotrimoxazol (Bactrim^{R}) zunächst parenteral, später oral verabreicht wurde. Der Bactrimzusatz konnte neutralisiert werden. Diese von BARTMANN in der Versuchsanordnung beschriebene Technik kann Zuverlässigkeit beanspruchen, denn nach Neutralisierung des Bactrims^{R} konnte in der Größe des Hemmhofes kein Unterschied zwischen den Gruppen mit Bactrim und denen ohne Bactrim festgestellt werden.

7.7 Ergebnisse des t-Testes

Daß durch die Implantation von fünf Ketten eine signifikant höhere Gentamycinkonzentration im Pleuraexsudat erreicht werden kann, zeigt der t-Test nach "Student". Dieser Test geht von der Hypothese aus, daß die Mittelwerte zweier Gruppen gleich sind, vorausgesetzt, die Abweichungen der beiden Gruppen sind gleich. In vorliegender Untersuchung sollte bewiesen werden, daß diese Hypothese widerlegt werden kann.

Wie das Ergebnis zeigt, ist diese "Nullhypothese" abgelehnt. Die Wahrscheinlichkeit, daß beide Verfahren (Implantation von einer bzw. fünf Ketten) gleich gut sind, ist geringer als 5 Prozent, d. h., daß an den postoperativen Tagen 1 - 14 sich zum Niveau Alpha = o,o5 ein signifikanter Unterschied nachweisen läßt (s. Tabelle 9).

7.8 Verhalten der PMMA-Ketten als Gentamycin-Depotpräparat

Die Gentamycin-Konzentrationswerte in der Pleuraflüssigkeit verhalten sich dem Sinne nach übereinstimmend mit den Ergebnissen der in-vitro- und in-vivo-Versuche von WAHLIG und

DINGELDEIN. Das Gentamycin läßt sich im Pleuraexsudat unmittelbar nach der Implantation in den höchsten Konzentrationen nachweisen. In den darauffolgenden Tagen fällt der Wert dann ab. Werden die ermittelten Konzentrationen in einer graphischen Darstellung aufgetragen, so hat die Kurve einen exponentiellen Charakter (Abb. 8). Man kann also davon ausgehen, daß genauso wie durch Gewebsflüssigkeit im Knochen oder durch verschiedene Flüssigkeiten einschl. physiologischer Kochsalzlösung im Reagenzglas das Gentamycin aus den PMMA-Kugeln ausgewaschen wird. Der Konzentrationsabfall in Abhängigkeit von der Zeit hat Ähnlichkeit mit in-vitro-Kurven, wenn die Elutionsflüssigkeit täglich erneuert wird. Der Konzentrationsabfall zeigt genauso wie ein Konzentrationsabfall in einer Knochenhöhle, daß die Pleuraflüssigkeit in einem ständigen Austausch mit dem Gesamtorganismus steht, wobei das Gentamycin über die Niere aus dem Körper entfernt wird.

7.8.1 Elutionsvolumina

Die im Rahmen vorliegender Untersuchung festgestellten Gentamycin-Konzentrationen im Pleuraexsudat liegen niedriger als die von WAHLIG, CHAPMAN, SATTEL, WANNSKE in-vitro bzw. in-vivo gefundenen. Nun sind diese Autoren bei ihrer Versuchsanordnung mit Elutionsvolumina zwischen 1o und 5o ml von der Grössenordnung einer Knochenhöhle ausgegangen. Bei JENNY und Mitarbeitern, der neben anderen die Gentamycin-Konzentration im Wundsekret gemessen hat, lag die höchste Wundsekretmenge bei 43o ml am ersten Tag. Die Wundsekretmenge nach Eingriffen am Knochen wird jedoch im Laufe der nächsten Tage weniger. In dem leeren Hemithorax bestehen jedoch Flüssigkeitsvolumina von 2.ooo ml - 4.ooo ml. Die eluierte Gentamycin-Menge wird so mit dem Pleuraexsudat in den ersten postoperativen Tagen auf ein 1o - 4omal größeres Volumen verdünnt. In den ersten postoperativen Tagen nach Pneumonektomie nimmt die Exsudatmenge zu, bis sich eine Flüssigkeitsmenge eingestellt hat, die gewöhnlich nach 3 Wochen bis 7 Monaten in einen Sero- dann Fibrothorax übergeht (CHRISTIANSEN).

7.8.2 Dynamik der Gentamycin-Ausscheidung

2,3 µg/ml Ausgangskonzentration im Pleuraexsudat bei einer Kette nach 24 Stunden würden beispielsweise 2o bzw. 8o µg/ml im Wundsekret einer Knochenhöhle entsprechen. Bei 5 Ketten wäre dies bei einer Ausgangskonzentration von 6 µg/ml bzw. 24o µg/ml.

Die Auffassung wird dadurch gestützt, daß sich im Urin von Patienten nach Implantation von einer bzw. fünf Ketten in die Pleurahöhle ähnliche Konzentrationen bzw. Ausscheidungsmengen finden, wie nach der Implantation der gleichen Menge an PMMA-Kugeln in eine Knochenhöhle. Die Dynamik der Ausscheidung des Gentamycins ist in beiden Fällen ähnlich. Es ist jedoch denkbar, daß in einer Knochenhöhle der Stoffaustausch langsamer erfolgt als in der Pleurahöhle.

7.9 Auswertung der Konzentrationsspiegel im Pleuraexsudat

Durch die Bestimmung des Gentamycingehaltes in der Pleurahöhle konnte nachgewiesen werden, daß auch noch nach 14 Tagen therapeutisch wirksame Konzentrationen gegen die meisten der Pleuraempyemerreger vorhanden sind. Dies gilt jedoch nur für die Implantation von fünf Ketten. Wurden nur 3o Kugeln implantiert, so lag die therapeutische Konzentration nur immer im Bereich der minimalen Hemmkonzentration der für das Pleuraempyem wichtigsten Erreger, nie darüber (s. Abb. 8; der Bereich der MHK ist schraffiert dargestellt).

Die Konzentrationen bei Implantation von fünf Ketten in die leere Pleurahöhle nach Pneumonektomie erlauben es, daß man einen prohibitiven Effekt gegen eine Infektion erwarten kann. Die klinischen Ergebnisse sprechen auch für eine Langzeitprophylaxe. Mit PMMA-Ketten sind die Aussichten einer erfolgreichen Empyemprophylaxe größer als mit den bisher bekanntgewordenen Methoden, nämlich die bereits oben erwähnte lokale Instillation von Marbadal, Streptomycin oder ähnlichem, bzw. die systemische Anwendung von Antibiotika bzw. Sulfonamiden.

Es ist allerdings fraglich, ob ein bestehendes Empyem der leeren Pleurahöhle auf diese Weise zur Ausheilung gebracht werden kann.

7.1o Einschränkung der Depot-Wirksamkeit beim Spätempyem

In der leeren Pleurahöhle nach Pneumonektomie entstehen Pleuraempyeme

a) im unmittelbaren causalen und zeitlichen Zusammenhang mit der Operation. Keimverschleppung aus dem Stumpf, aus inifizierten Atelektasen, Tumoren oder bereits bei der Operation vorhandenes Empyem sind die Ursachen.

b) Gerade beim Bronchialcarcinompatienten finden sich aber auch Spätempyeme jenseits der Wundheilungsphase, evtl. noch nach Monaten oder erst nach Jahren, dann, wenn z. B. durch ein Tumorrezidiv, durch eine Röntgenbestrahlung mit Nekrose des Knorpels (BROMLEY) eine Stumpfinsuffizienz entsteht und die leere Pleurahöhle vom Bronchialbaum aus erneut infiziert wird.

Nur in den unmittelbar an die Operation und damit Implantation der Gentamycin-PMMA-Ketten angrenzenden Zeit von 2 - 3 Wochen ist eine wirksame Behinderung der Keimbesiedlung der leeren Pleurahöhle zu erwarten. Nur bei den unter a) aufgeführten Empyemursachen wirkt die vorgeschlagene Prophylaxe entgegen.

Die Empyeme der 2. Gruppe sind wahrscheinlich nicht zu beeinflussen, da nach den Untersuchungen von WAHLIG, DINGELDEIN und Mitarbeitern nach dem 4o. Tag nur noch etwa 1o µg/ml Elutionsflüssigkeit aus einer Kugel freigesetzt werden. Damit kann kein ausreichend hoher Spiegel im Pleuraraum erzielt werden. Andererseits ist auch nach dieser Zeit der leere Hemithorax in einen Sero-Fibrothorax umgewandelt, die Gentamycin-PMMA-Ketten sind in Bindegewebe eingescheidet und somit müßte ein freier Stoffaustausch doch wohl wesentlich eingeschränkt sein. Die Untersuchungen von WAHLIG ergaben, daß die Gentamycin-Konzentrationen im Bindegewebe um die Kugeln deutlich zurückgingen.

7.11 Weiterreichende Anforderungen an die Gentamycin-PMMA-Ketten

Will man schließlich ein bereits vorhandenes Empyem mit PMMA-Ketten behandeln, müßte die verfügbare Gentamycin-Konzentration im Pleuraexsudat vermutlich noch sehr viel höher sein und vor allen Dingen auch über einen längeren Zeitraum als 2 - 3 Wochen eine bedeutend höhere Konzentration gehalten werden können. Das Präparat Gentamycin-PMMA in der Kettenform ist zu diesem Zweck vermutlich nicht geeignet, denn es müßte von Anfang an eine größere Menge Gentamycin zur Verfügung stehen, ohne daß dabei die Zahl der Kugeln wesentlich ansteigt. Eine Tamponade der Pleurahöhle mit PMMA-Gentamycin-Ketten, vergleichbar einer Tamponade der Knochenhöhle, ist nicht denkbar. Eine wesentlich höhere Gentamycinbeimischung zu dem PMMA wird vermutlich die Gentamycinfreisetzung erhöhen. Man weiß aber nichts über die Beeinflussung der Freisetzungsdynamik. Es gibt zwar Elutionsversuche von Gentamycin aus PMMA verschiedener Mischungsverhältnisse. Dabei hat sich u. a. gezeigt, daß die Freisetzung des Antibiotikums, auf die Oberfläche bezogen, innerhalb gewisser Grenzen gleichbleibt (WAHLIG, SCHLIEP).

8. Schlußfolgerung

Trotz aller Fortschritte der Thoraxchirurgie und der systemischen Anwendung von Antibiotika tritt das Empyem nach Pneumonektomie in etwa 1o % der Fälle auf und ist mit einer Letalität von etwa 4o % belastet. Einer gezielten Prophylaxe kommt daher große Bedeutung zu.

Diese Prophylaxe führten wir bei 48 konsekutiven Patienten durch, bei denen eine Pneumonektomie vorgenommen wurde. In diesem Kollektiv von 48 Patienten lassen sich für die Auswertung der Ergebnisse nur 44 Patienten heranziehen. Diese 44 Patienten standen für eine erste postoperative Beobachtungsperiode von etwa 4 Wochen zur Verfügung. Zwei Patienten, die aufgrund von massiven lebensbedrohlichen Hämoptysen bei einem Bronchialcarcinom bzw. Bronchiektasen pneumonektomiert wurden, verstarben

nach 5 Tagen bzw. 4 Wochen. Beide scheiden aus diesem Grunde aus der Studie aus. Bei zwei weiteren Patienten entwickelte sich ca. 4 Wochen nach der Operation eine Bronchusstumpfinsuffizienz, d. h. zu einem Zeitpunkt, zu dem die Wirkung des Depotpräparates bereits erschöpft war. Dennoch führte diese Insuffizienz bei dem einen Patienten zu keinem Pleuraempyem, bei dem zweiten Patienten ist eine Pilzüberwucherung eingetreten, wie es als eine Gefahr der lokalen Antibiotikatherapie beschrieben ist (DASCHNER). Diese beiden Patienten mit einer Bronchusstumpfinsuffizienz sind schließlich an kardiorespiratorischer Insuffizienz bzw. wegen einer fulminanten Pulmonalarterienembolie ad exitum gekommen.

Die beiden Patientinnen, bei denen präoperativ bereits ein Empyem bestand, sind bisher unauffällig.

Aus Gründen der Gentamycinbestimmung mußte bei jedem der zur Untersuchung herangezogenen Patienten zu den oben angegebenen Zeitpunkten der Pleuraraum punktiert werden. Obwohl als eine der Pleuraempyemursachen die gehäuften Punktionen (in vorliegender Untersuchung pro Patient durchschnittlich 6) des leeren Pleuraraumes angegeben werden, kam es nicht zu einer Infektion des Hemithorax.

Bei keinem der Patienten, bei welchen nach der Pneumonektomie zur Infektprophylaxe die Gentamycin-PMMA-Ketten implantiert wurden, kam es bisher zu einem Pleuraempyem, wobei die längste Beobachtungszeit 4o Monate beträgt.

Nebenwirkungen, die auf das PMMA zurückgeführt werden könnten, wurden nicht beobachtet.

8.1 Präferenz der lokalen Anwendung

Ausgehend von der Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis hat die lokale Anwendung der Gentamycin-PMMA-Ketten immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die systemische Verabreichung von Antibiotika wurde hierbei immer weiter zurückgedrängt.

Aus den Untersuchungen von ALBAUM, KONRAD und SEYSEN ist zu erkennen, daß im Pleuraexsudat nach systemischer Antibiotikaprophylaxe keine ausreichend hohen Wirkspiegel über einen längeren Zeitraum erreicht werden können. Es wird dennoch von vielen Thoraxchirurgen während einiger Tage nach der Pneumonektomie ein Antibiotikum systemisch verabreicht. Ein prohibitiver Effekt gegen ein Empyem kann also, wenn überhaupt, höchstens für die Zeit der Anwendung, in den meisten Fällen 3 - 5 Tage postoperativ, erzielt werden. Hingegen zeigten unsere Untersuchungen, daß durch Lokalimplantation der Antibiotikaketten in die leere Pleurahöhle zumindest für die ersten 14 Tage ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden, mit denen eine Infektion erfolgreich verhindert werden kann. Nach etwa 3 Wochen postoperativ fallen die Konzentrationswerte jedoch soweit ab, daß die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Gentamycins für die wichtigsten, das Pleuraempyem verursachenden Erreger, unterschritten wird. Ob demnach eine Langzeitprophylaxe erzielt wird, kann aufgrund der kurzen Beobachtungszeit vorliegender Untersuchung nicht eindeutig beurteilt werden.

Der Weg scheint jedoch gangbar, mit Hilfe eines lokal anwendbaren Depot-Präparates, das über einen längeren Zeitraum das beigemischte Antibiotikum wieder abgibt, eine wirksame Empyemprophylaxe zu betreiben.

Mit dem Gentamycin-PMMA (Septopal^{R}) steht ein solches Präparat zur Verfügung.

Nach Pneumonektomie ist in ca. 9 - 1o % der Fälle mit einem Empyem zu rechnen. Die Prophylaxe erscheint um so wichtiger, da neben der hohen Letalität auch bei günstigem Krankheitsverlauf das Empyem mit einer langen Invalidität einhergeht. Auch scheint die Therapie von Empyemen nach Pneumonektomie kostenintensiver, als die Prophylaxe durch Gentamycin-PMMA-Ketten zu sein.

9. Zusammenfassung

Gentamycin-PMMA-Ketten wurden bei 46 Carcinom-Patienten und bei 2 Patienten mit entzündlich zerstörten Lungen nach der Pneumonektomie in die leere Pleurahöhle zur Empyemprophylaxe eingebracht, und zwar 19 x 1 Kette á 30 Kugeln,3 x 2 Ketten (60 Kugeln),25 x 5 Ketten (150 Kugeln), 1 x 6 Ketten (180 Kugeln). Gentamycin-Konzentrationen wurden am 1.,2.,3.,4.,5.,9. und 14. Tag postoperativ im Pleurasekret, im Serum und im Urin bestimmt. Die Untersuchungen wurden bei je einem Kollektiv zu 9 Patienten nach Implantation von 1 Kette, respektive bei 10 Patienten mit 5 Ketten,ausgeführt.

Die Gentamycin-Konzentrationen zeigten im Pleurasekret einen exponentiellen Abfall, wie er ähnlich von WAHLIG bei in-vitro-Elutionsversuchen mit täglichem Wechsel der Elutionsflüssigkeit beobachtet worden war. Wurde nur 1 Kette implantiert, lagen die Werte 24 Stunden nach Op. bei 2,3 µg/ml und fielen bis auf 0,8 µg/ml am 14. postoperativen Tag. Bei 5 Ketten betrug der 1. Wert 6 µg/ml. Der Abfall erfolgte exponentiell auf 1,8 µg/ml am 14. Tag postop.

Bei Serumkonzentrationen lagen nur Einzelwerte bei 1,4 µg/ml,die übrigen unter 0,5 µg/ml.

Im Urin ließen sich Gentamycin-Konzentrationen nach Implantation von 1 Kette um 0,6 µg/ml,bei 5 Ketten beginnend mit 12 µg/ml, abfallend auf 1,6 µg/ml nachweisen. Nach KNOTHE liegt die minimale Hemmkonzentration des Gentamycins für die wichtigsten Keime des Pleuraempyems bei 0,2 - 2,1 µg/ml.Diese Werte werden innerhalb der ersten 2 Wochen postoperativ bei einer Implantation von 5 Ketten deutlich überschritten.

Bei keinem der Patienten konnte eine Störung,hervorgerufen durch die Gentamycin-PMMA-Ketten (Septopal R),beobachtet werden.

Bei 44 Patienten, die zur Auswertung herangezogen werden konnten, trat bisher kein Pleuraempyem auf.

Literaturverzeichnis

Adam, D.: Leitfaden der antimikrobiellen Therapie. Hans Marseille Verlag, München (1972)

Adler, R., Plaut, M.: Post-pneumonectomy empyema. Surgery 71, 21o (1972)

Albaum, G., Konrad, R.M., Thum, H.J.: Untersuchungen über den Antibiotica-Spiegel im Pleuraexsudat nach Thoraxeingriffen und prophylaktischer intravenöser Applikation von Oxytetracyclin. Arzneim. Forsch. 14, 1137 (1964)

Becker, H., Donhöffner, A., Ungeheuer, E.: Pleuraempyeme nach Lungenresektionen wegen Bronchialkarzinom. Fortschr. Med. 9o, 811 (1972)

Besznyak, I, Pinter, E., Armentano, L.: Das Antibiogramm von Thoraxempyemen und deren lokale antibiotische Behandlung. Zeitschrift für Tbc 121, 83 (1964)

Bhayana, J., Gillespie, J., Nolan, J., Ashburn, F.: Prophyalctic antibiotics in thoracic surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 5o, 868 (1965)

Blades, B.: Penicillin as an adjunct to the surgical treatment of acute and chronic pleural empyemas. Ann. Surg. Vol. 121, No 5, 672 (1945)

Böhm, E., Hörster, H.G.: Histologische Verlaufsuntersuchungen bei der lokal mit Gentamycin behandelten chron. Osteomyelitis. In; Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 12, 182 (1979)

Boitzy, A.: Zitiert nach Koschmieder

Bromley, L.L.: Combined radiotherapy and resection for carzinoma of the bronchus. Lancet 269, 937 (1955)

Brunner, A.: Die chirurgische Behandlung des Pleuraempyems. Münch. med. Wschr. 1o7, 1638 (1965)

Buchholz, H., Engelbrecht, H.: Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei der Vermischung mit dem Kunsthart Palacos. Chirurg 41, 511 (197o)

Bülau, G. v.: Für die Heberdrainage bei der Behandlung des Empyems. Z. klin. Med. 1, 31 (1891)

Cadalbert, M., Geronlanos, S., Holbenstein, B., Säuberli, H., Senning, A.: Das Pleuraempyem als Komplikation nach Thoraxeingriffen. Helv. chir. Acta 43, 15 (1976)

Chapman, M., Hadley, K.: The Effect of PMMA and Antibiotic Combinations on bacterial viability. J. Bone Jt Surg. 58-17, 76 (1976)

Charnley, J.: Zitiert nach Koschmieder

Chisholm, G.: Distribution of gentamycin in body fluids. Brit. med. J. 2, 22 (1968)

Christiansen, K., Morgan, W., Karick, A., Tatzaro, T.: Pleural Space Following Pneumonectomy. Ann. Thorac. Surg. 1, 298 (1965)

Clagett, O., Geraci, J.: A Procedure for the Management of Postpneumonectomy Empyema. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 45, 141 (1963)

Conklin, W.: Post-pneumonectomy empyema. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 57, 634 (1968)

Contzen, H.: Unfallchirurgie, Sonderheft 1. VLE-Verlag, Erlangen (1977)

Daschner, F.: Probleme der antibakteriellen Lokaltherapie. In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 12, 18 (1979)

Delorme, E.: Zitiert nach Geha und Huth

Dingeldein, E.: Spektrum und Empfindlichkeit bakterieller Erreger unter der Behandlung von Knocheninfektionen mit Gentamycin-PMMA. In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 12, 113 (1979)

Emerson, J., Bornchow, J., Daicoff, G., Bartley, M.: Empyema. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 62, 967 (1971)

Engel, W., Viereck, H.: Die Bronchusstumpfinsuffizienzen. Chirurg 42, 363 (197o)

Fass, R., Rinz, D., Prior, R., Perkins, R.: In Vitro Activity of Gentamycin. Antimicrob. Agents Chemother. 1o, 34 (1976)

Friedrich, H., Spitz, P.: Erfahrungsbericht über die chirurgische Behandlung des Pleuraempyems beim Säugling und Kleinkind. Bruns Beitr. klin. Chir. 22o, 8, 8o9 (1973)

Garré, C.: Das Empyem,der Pyothorax. In: Lehrbuch der Chirurgie. Vogel Verlag Leipzig, S. 178 (1921)

Geha, A.: Pleural empyema, Changing etiologic, bacteriologic and therapeutic aspects. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 61, 626 (1971)

Gentamycin-PMMA-Prospekt, 1977

Grassi, G.: Zitiert nach Dingeldein

Grieben, A.: Lokale Antibiotikatherapie bei Osteomyelitis und bei Weichteilinfektionen. Antibiotika-Spektrum Merck, 1, 12 (1981)

Gütgemann, A., Imdahl, H.: Zur Behandlung des Pleuraempyems. Ärztl. Wschr. 12, 233 (196o)

Hauck, F.: Das tuberkulöse Pleuraempyem und seine heutige Behandlung. Münch. med. Wschr. 21, 1o74 (1951)

Hessert, G., Ruckdeschel, G.: Antibiotische Wirksamkeit von Mischungen des Polymethylmethacrylates mit Antibiotika. Arch. orthop. Unfall-Chir. 68, 249 (197o)

Höfler, H., Ratzenhofer, M.: Pleuraempyem als seltenes führendes klinisches Symptom von Pankreas-Pseudocysten. Inn. Med. 3, 381 (1976)

Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegentaler, W.: Das Pleuraempyem. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, Band 1, 3, 2o5 (1977)

Huth, J.: Indikation und Erfolgsaussichten der Pleuradekortikation. Med. Klin. 49, 2191 (196o)

Huzly, A.: Frühe operative Behandlung des akuten Pyopneumothorax. Thoraxchir. 15, 656 (1967)

Jenny, G., Kempff, I., Jaeger, J.J., Konsbruck, R.: Utilisation de billes de ciment acryliques à la gentamycine dans le traitement de l'infection osseuse. Rev. chirur. Orthop. 63, 491 (1977)

Jesdinsky, H.J.: Memorandum zur Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Therapiestudien. Schattauer Verlag Stuttgart, New York (1979)

Kempf, F., Richter, G. Gary, K.: Die funktionellen Spätergebnisse beim unspez. Pleuraempyem unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapieform. Fortschr. Med. 86, 11 (1968)

Kessler, E., Kampmann, G., Wernitsch, W.: Die chirurgische Behandlung des Pleuraempyems. Thoraxchir. 22, 414 (1974)

Kessler, E., Kampmann, G.: Wie soll man ein Pleuraempyem behandeln? Med. Klin. 71, 1793 (1976)

Klein, G.: Zur chirurgischen Behandlung des chronisch-tuberkulösen Pleuraempyems. Med. Klinik 27, 1241 (1959)

Klemm, K.: Lokale Antibiotikatherapie bei Osteomyelitis und bei Weichteilinfektionen. Antibiotika-Spektrum Merck 1, 8 (1981)

Knothe, H.: Mikrobiologische Aspekte der neuen Aminoglykosid-Antibiotika. Sonderdruck aus: Advances in Clinical Pharmacology 15, 1 (1978)

Koike, M.: Zitiert nach Dingeldein

Konrad, R.M., Thum, H.J.: Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Pleuraerguß nach Thorax-Operationen. Arzneim.-Forsch. 12, 4o7 (1962)

Konrad, R.M., Schulte, H.D., Jünemann, A.: Infektionen nach Eingriffen an Lungen, Mediastinum und Brustwand. Thoraxchir. Vasc. Chir. 18, 332 (197o)

Koschmieder, R., Ritzerfeld, W., Kleymann, H.: Infektionsprophylaxe beim alloplastischen Gelenkersatz durch Gentamycinzusatz zum Polymethylmethacrylat. Tierexperimentelle Untersuchungen. Z. Orthop. 111, 244 (1973)

Kunz, H.: Spätergebnisse der Thorakoplastik. Thoraxchirurg 13, 181 (1965)

Kutschera, W.: Fragebogenaktion zum Pleuraempyem. Beitr. klin. Tuberk. 138, 83 (1968)

Lang, E.: Antibiotika-Therapie, ein praktischer Leitfaden. Werk-Verlag Banaschewski, München (1975)

Lau, A.F.: Die chirurgische Behandlung der Pleuraempyeme. Zbl. Chir. 97, 257 (1972)

Lehmann, L.: Pleurogastrale Fistel als seltene Komplikation beim unspezifischen Pleuraempyem. Chirurg 45, 554 (1974)

Le Roux, B.T.: Empyema thoracis. Brit. J. Surg. 52, 89 (1965)

Lorian, V.: Zitiert nach Dingeldein

Marks, K., Nelson, C., Lautenschläger, E.: Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. J. Bone Jt. Surg. 58, 36o (1976)

Naumann, P., Rosin, H.: Mikrobiologie und Pharmakokinetik von Gentamicin, Sisomicin, Metilmicin, Amikacin. Sonderdruck aus: Advances in Clinical Pharmacology 15, 15 (1978)

Patterson, F.: Zitiert nach Koschmieder

PMMA-Gentamycin-Kette und Kugeln: Prospekt der Firma Merck (1977)

Rothe, G., Kläring, W.: Das Pleuraempyem unter besonderer Berücksichtigung ätiologischer und therapeutischer Gesichtspunkte. Zbl. Chir. 42, 1792 (1957)

Roser, : Zitiert nach Kessler

Sack, K., Freiesleben, H., Gullich, B: Beurteilung neuer Aminoglykosidantibiotika. Anästh. Prax. 16, 63 (1979)

Sattel, W., Mabert-Bock, G.: Antibiotika-Zusatz zu Polymethylmethacrylat als postoperative Infektionsprophylaxe. Unfallheilkunde 79, 221 (1976)

Schill, R.: Die Heilungsmöglichkeit der großen Empyemhöhle trotz beidseitig cavitärer Phthise. Med. Klinik 27, 1171 (1958)

Schnetzer, J., Kubiena, K.: Das chronische Pleuraempyem. Beitr. Klin. Tuberk. 138, 89 (1968)

Schulte H.D., Jünemann, A.: Zweiteingriffe nach Lungenresektionen wegen Bronchialkarzinom. Thoraxchir. 18, 417 (197o)

Schwemmle, K., Mühe, E., Krebs, C.: Die Therapie eitriger Erkrankungen der Lunge und des Pleuraraumes. Thoraxchir. 22, 42o (1974)

Seysen, V., Dingeldein, E.: Penetration von Cefazedon in das Pleuraexsudat. Klinikarzt 9, 595 (198o)

Simon, C., Stille, W.: Antibiotika-Therapie. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1979)

Suarez, J., Clagett, O., Brown, A.: The postpneumonectomy space: Factors influencing its obliteration. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 55, 539 (1969)

Stafford, E., Clagett, O.: Postpneumonectomy empyema. Neomycin instillation and definitive closure. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63, 771 (1972)

Streckeisen-Käser, R., Hany, A., Cadalbert, M.: Das nicht tuberkulöse Pleuraempyem. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 61, 1377 (1972)

Sturm, A.: Krankheiten der Lunge. In: Grundbegriffe der Inneren Medizin. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 223 (1965)

Swoboda, H.: Student's t. In: Buch der modernen Statistik. Droemersche Verlagsanstalt Fu. Knaur Nachf., München-Zürich, 2o5 (1971)

Tatanov, M.F.: Profilaktika; lechenie émpiem plevry; bronkhial'-nykh svishchei posle pulmonektomie. Sovet. Med. 27, 83,(1963)

Trendelenburg, F.: Die konservative Behandlung des Pleuraempyems. Vortrag auf der 1o. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Bad Nauheim (1981)

Ungar, I.: Das Empyem nach Lungenresektionen. Beitr. klin. Tuberk. 138, 116 (1968)

Viereck, H.: Die Verhütung und Behandlung postoperativer Pleuraempyeme. Langenbecks Arch. Chir. 319, 482 (1967)

Viereck, H.: Indikation und Technik der Dekortikation. Chir. Praxis 16, 25 (1972)

Vieritz, H.: Das Thorakostoma. Zbl. Chir. 98, 1496 (1973)

Vossschulte, K., Stiller, H.: Über die Bedeutung des Pleurahohlraumes bei Störungen und Komplikationen nach Pneumonektomie. Thoraxchir. 1, 228 (1953/1954)

Wahlig, H., Buchholz, H.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Freisetzung von Gentamycin aus einem Knochenzement. Chirurg 43, 441 (1972)

Wahlig, H., Hameister, W., Grieben, A.: Über die Freisetzung von Gentamycin aus Polymethylmethacrylat. I. Experimentelle Untersuchungen in vitro. Langenbecks Arch. Chir. 331, 169 (1972)

Wahlig, H., Schliep, H.J., Bergmann, R., Hameister, W., Grieben, A.: Über die Freisetzung von Gentamycin aus Polymethylmethacrylat. II. Experimentelle Untersuchungen in vivo. Langenbecks Arch. Chir. 331, 193 (1972)

Wahlig, H.: Experimentelle Grundlagen für die Anwendung von antibiotikahaltigem Polymethylmethacrylat. In: Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie. Verlag Hans Huber Bern, Stuttgart, Wien, 12, 1o3 (1979)

Walther, D.: Histologische Untersuchungen nach Implantation von Gentamycin-PMMA-Kugeln bei chronischer Osteomyelitis. Unfallchirurgie, Sonderheft 1, 11 (1977)

Wannske, M., Trentz, O., Schenk, R.-D.: Abgabe von Antibiotica aus Knochenzement in infizierter Corticalis im Tierversuch. Arch. orthop. Unfall-Chir. 85, 139 (1976)

Widow, W., Marx, G., Wolf, M.: Die konservative Behandlung von Empyemen nach Lungenresektionen. Thoraxchir. 17, 119 (1969)

Wilson jr., P.: Zitiert nach Koschmieder

Windheim, K. v.: Dauerschäden nach Pleuraerkrankungen. Praxis Pneumol. 26, 5o9 (1972)

Windheim, K. v.: 25 Jahre Tumorchirurgie in Großhansdorf. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 6, 342 (198o)

Windheim, K.v.: Pleuraempyem. Chirurg 51, 556 (198o)

Yeh, T., Hall, D., Ellison, R.: Empyema thoracis: a review of 11o cases. Amer. Rev. Resp. Dis. 88, 785 (1963)

Zak, O.: Zitiert nach Dingeldein

Zanon, U. Zitiert nach Dingeldein

Zöller, M.: Stellenwert der Aminoglykosid-Therapie. Antibiotika-Spektrum Merck 3, 6 (198o)

Der experimentelle Teil der Gentamycin-Konzentrations-Bestimmung wurde durchgeführt von:
Prof. Dr. med. K. Bartmann und Frau Tarbuk
Klinik Aprath, 5603 Wülfrath

Die histologische Begutachtung erfolgte durch:
Prof. Dr. med. H.-J. Knieriem
Institut für Pathologie, Evangelisches Krankenhaus
Bethesda, 4100 Duisburg

Die statistische Auswertung der Ergebnisse (t-Test) verdanken wir dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. H. J. Jesdinski)

Lebenslauf

Am 21.12.1943 wurde ich, Erich Güntert, als Sohn des Dr. med., Dr. med. dent. Gerhart Güntert, Facharzt für HNO-Krankheiten und Zahnarzt, und seiner Ehefrau Johanna, geb. Weißenberger, in Sigmaringen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1949 bis 1953 war ich bis 1959 Schüler des Staatlichen Gymnasiums Sigmaringen. Danach wechselte ich in die Schule Schloß Salem über, hier legte ich 1962 die Reifeprüfung mit Erfolg ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich mein Medizinstudium in Erlangen. Nach einem Semester in Innsbruck bestand ich im Oktober 1969 in Würzburg das Medizinische Staatsexamen. Es folgte die Medizinalassistentenzeit in der Universitätsklinik Frankfurt/M. Von November 197o bis Februar 1971 arbeitete ich als Vertreter einer Landarztpraxis in Probbach (Westerwald). Anschließend begann ich im März 1971 in der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt/M. die Weiterbildung zum Arzt für Chirurgie.

Im September 1972 übernahm Prof. Dr. H. Hirsch als Chefarzt die Chirurgische Abteilung der Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord. Ich folgte ihm als sein Mitarbeiter, seither bin ich an dieser Klinik beschäftigt. Im Jahre 1976 wurde ich Arzt für Chirurgie.

Seit 1967 bin ich mit Brigitte Güntert geb. Herrmann verheiratet. 1968 wurde meine Tochter Karin, 1971 meine Tochter Gabriele geboren.
Meine Konfession ist evangelisch.

Erich Güntert